

Sofort- und Langzeitergebnisse nach intrakardialer niederenergetischer versus
transthorakaler hochenergetischer Kardioversion unter Ibutilide
bei persistierendem Vorhofflimmern

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Einhart Minning
aus Erfurt

Gießen 2005

Aus dem Zentrum für Innere Medizin

Medizinische Klinik I

Abteilung Innere Medizin – Kardiologie / Angiologie

Leiter: Professor Dr. med. H. Tillmanns

des Universitätsklinikums Gießen und Marburg

Gutachter: Prof. Dr. med. Harald Tillmanns

Gutachter: Prof. Dr. rer. Nat. Klaus-Dieter Schlüter

Tag der Disputation: 15.03.2006

Inhaltsverzeichnis

	<u>Seite</u>
Inhaltsverzeichnis	3
Abkürzungen	4
Definitionen	7
1. Einleitung	8
1.1 Vorhofflimmern	14
1.1.1 Normale Erregungsbildung und –weiterleitung	14
1.1.2 Entstehung von Vorhofflimmern	20
1.1.3 Behandlungsansätze von Vorhofflimmern	25
a) Medikamentöse Behandlung	26
α) Antikoagulation	27
β) Antiarrhythmika	27
β1) Ibutilide	29
b) Kardioversion	34
α) Medikamentöse Kardioversion	34
β) Elektrische Kardioversion	35
β1) Extrakardiale transthorakale Kardioversion	36
β2) Extrakardiale Kardioversion nach Ibutilide	38
β3) Intrakardiale niederenergetische Kardioversion	39
c) sonstige Behandlungsverfahren	41
1.2 Hypothese	42
1.3 Ziel der Untersuchung	42
1.4 Studiendesign	42
2. Methodik	43
3. Ergebnisse	48
4. Diskussion	61
5. Zusammenfassung / Summary	65
6. Literatur	68
7. Abbildungen und Tabellen	79
7.1 Abbildungen	79
7.2 Tabellen	81
8. Lebenslauf	82
9. Danksagung	86

Abkürzungen

A	Ampère
AA	Antiarrhythmikum, Antiarrhythmika
AAI	Schrittmacher mit Stimulation und Wahrnehmung im Vorhof, Inhibierung durch Eigenaktion
AV	atrioventrikulär
bzw.	beziehungsweise
Ca ²⁺	Kalzium-Ion
Cd	Kadmium
Co	Kobalt
const	konstant
current	Stromstärke (elektrische), Einheit Ampère [A]
ECV	extrakardiale transthorakale Kardioversion bzw. Patientengruppe mit Behandlung durch extrakardiale transthorakale Kardioversion
ECV1	erstmalige transthorakale Kardioversion
ECV2	sekundäre extrakardiale transthorakale Kardioversion (nach Ibutilide-Infusion)
ECV1 ⁽⁺⁾	primäre ECV erfolgreich
ECV1 ⁽⁻⁾	primäre ECV erfolglos
EDV	enddiastolisches Volumen
EF	Auswurfraction (ejection fraction)
Ekg	Elektrokardiogramm
ESV	endsystolisches Volumen
evtl.	eventuell
F	French; übliche Einheit für Katheterdurchmesser; 1 F = 0,333 mm
g	Leitfähigkeit
ggf.	gegebenenfalls
Gr	Gruppe
i	Ionenstrom
I	Strom
Ibu	Ibutilide (Antiarrhythmikum der Klasse III)
ICD	implantierbarer Cardio-Defibrillator
ICV	intrakardiale Kardioversion bzw. Patientengruppe mit Behandlung durch intrakardiale Kardioversion

ICV ⁽⁺⁾	intrakardiale Kardioversion erfolgreich
ICV ⁽⁻⁾	intrakardiale Kardioversion erfolglos
INR	international normalized ratio, Maß für die Effektivität der Antikoagulation
J	Joule; SI-Einheit für physikalische Energie; 1 J = 1 Ws
K ⁺	Kalium-Ion
kg	Kilogramm
KHK	Koronare Herzkrankheit
kum	kumuliert
kV	Kilovolt
KV	Kardioversion
KV1 ⁽⁺⁾	Gruppe mit primärem Kardioversionserfolg
KV1 ⁽⁻⁾	Gruppe mit primärem Kardioversions-Mißerfolg
ln	natürlicher Logarithmus
LV	linker Ventrikel
LVEF	linksventrikuläre Auswurfraction
£	engl. Pfund (Währung)
m	Meter
n	Häufigkeit, Anzahl
N _{ges}	Anzahl des Gesamtkollektivs
Na ⁺	Natrium-Ion
Ni	Nickel
n.s.	nicht signifikant
NW	Nebenwirkung(en)
NYHA	New York Heart Association (Stadieneinteilung der Herzinsuffizienz)
Ω	Ohm
p	Fehler 1. Art (statistischer Wahrscheinlichkeitswert (probability))
pAF	persistant atrial fibrillation (persistierendes Vorhofflimmern)
s	Sekunde
Signif.	Signifikanz (- Niveau)
SV	Schlagvolumen
u.a.	unter anderem
usw.	und so weiter
t	Zeit (time)
TIA	transitorische ischämische Attacke
U	elektrische Spannung
VHF	Vorhofflimmern

vs	versus
VT	ventrikuläre Tachykardie
VVI	Schrittmacher mit Stimulation und Wahrnehmung im Ventrikel
W	Energie (work)
WPW	Wolff-Parkinson-White (-Syndrom)
Ws	Wattsekunde (Maß für physikalische Energie (vgl. Joule))

Definitionen

Auswurffraktion (EF)	Verhältnis von Schlagvolumen zu enddiastolischem Volumen ¹⁾
Defibrillation	unsynchronisierte Gleichstromschockabgabe
Ejektionsfraktion	Auswurffraktion
Kardioversion	Rhythmisierung mittels QRS-Komplex-getriggerten Gleichstromimpulses
monophasisch	nur aus einer Halbwelle (meist als positiv definiert) bestehender Stromimpuls
biphasisch	aus positiver und negativer Teilwelle bestehender Stromimpuls
QT-Intervall	Zeit vom Beginn der Q-Zacke bis Ende der T-Welle im Ekg, entspricht der elektrischen Systole
QT _c	frequenzkorrigierte QT-Dauer aus Bazett-Formel ²⁾
QT _{rel}	relative QT-Zeit, Angabe in [%], normal 80-100 %, zu ermitteln aus Nomogramm
Reentry	kreisende Erregung als Arrhythmieursache
Vorhofflattern	Regelmäßige P-Wellen (Frequenz 250-350/min), sägezahnartig, besonders in Abl. III zu sehen, meist mit AV-Block assoziiert (2:1 bis 4:1 – Überleitung möglich), negative Flatterwellen in III und aVF
Vorhofflimmern	Herzrhythmusstörung, charakterisiert durch in Form, Dauer und Amplitude wechselnde Flimmerwellen der Vorhöfe und eine unregelmäßige Überleitung und damit Arrhythmie der Kammern

1) $(EDV - ESV) / EDV$ $SV = EDV - ESV$

2) $QT_c = \text{unkorr. QT} \cdot 1 / \sqrt{(\text{RR-Abstand})}$

1. Einleitung

Vorhofflimmern ist die häufigste, klinisch bedeutsame, anhaltende Herzrhythmusstörung [1]. Obwohl sie seit langem bekannt ist, wird ihr seitens der Kardiologen erst in den letzten beiden Jahrzehnten zunehmend mehr Aufmerksamkeit gewidmet. Ein Grund dafür dürfte die wachsende sozio-ökonomische Bedeutung wegen der mit dem Alter exponentiell wachsenden Prävalenz und Komplikationsrate (Schlaganfälle) bei gleichzeitig schwindenden finanziellen Ressourcen im weltweiten Gesundheitswesen sein. Vorhofflimmern wurde vermutlich vor über 300 Jahren durch Harvey erstmals beschrieben und von Withering vor ca. 200 Jahren erstmals mit Digitalis behandelt. Objektivierbar wurde Vorhofflimmern am Patienten durch die Vorarbeiten von Einthoven mit Einführung der Elektrokardiografie um 1906 [2]. Eine Originalregistrierung von Wenckebach aus dem Jahre 1927 zeigt Abb. 1, wobei hier unter Vorhofflimmern ein Karotisdruck registriert wurde.

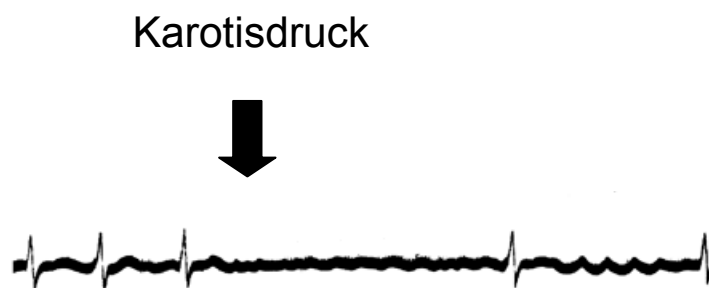


Abbildung 1: Originalregistrierung von Vorhofflimmern aus Wenckebach und Winterberg [3]

Vorhofflimmern betrifft in den USA ca. 2,2 Millionen und in der Bundesrepublik Deutschland mehr als 600.000 Erwachsene [4, 5], wobei im Wesentlichen zwei Determinanten das Vorkommen von Vorhofflimmern bestimmen: höheres Lebensalter und das Vorliegen von Begleiterkrankungen, insbesondere kardiovaskulärer Genese. Wegen des schnell zunehmenden Anteils älterer Menschen an der Gesamtpopulation steigen Inzidenz und Prävalenz weiter an. Meist zitiert werden hierzu die epidemiologischen Daten der Framingham-Erhebung [6, 7, 8], die jedoch nicht uneingeschränkt auf andere Regionen übertragbar sind [9].

Beträgt die Prävalenz des VHF bei den unter Fünfzigjährigen noch 0,5 %, so folgt mit zunehmendem Lebensalter ein exponentieller Anstieg mit ungefähre Verdoppelung je Lebensalterdekade bis zu einem nahezu konstanten Wert von rund 10% bei den über Achtzigjährigen (Tab. 1 und Abb. 2). Die Inzidenz in der Gesamtbevölkerung liegt bei etwa 0,5 bis 1 %, bei über 60-jährigen je nach Studie im Bereich 2,3 bis 5 % und in einer geriatrischen Population gar bei 17% [10]. Bezüglich geschlechtsspezifischer Unterschiede in der Prävalenz ist die Datenlage nicht eindeutig: in der Framingham- und der Cardiovascular Health- Studie waren Männer 1,5 mal häufiger betroffen als Frauen [6, 11], wohingegen Feinberg et al. eine Gleichverteilung der Geschlechter ermittelten [4].

Tabelle 1: Prävalenz des Vorhofflimmerns in Abhängigkeit vom Lebensalter
(n = Größe der Studienpopulationen)

Lebensalter [Jahre] →	50 - 59	60 - 69	70 - 79	≥ 80
Studie ↓ Prävalenz [%] →	[%]	[%]	[%]	[%]
Framingham-Studie [12] (n = 5070)	0,5	1,8	4,8	8,8
Cardiovascular Health Study [11] (n = 5201)		3,9	5,8	7,3
Western Australia [13] (n = 1770)		2,2	8,6	15,0
Rochester, MN USA [14] (n = 2122)	1,0	6,0	6,0	16,1

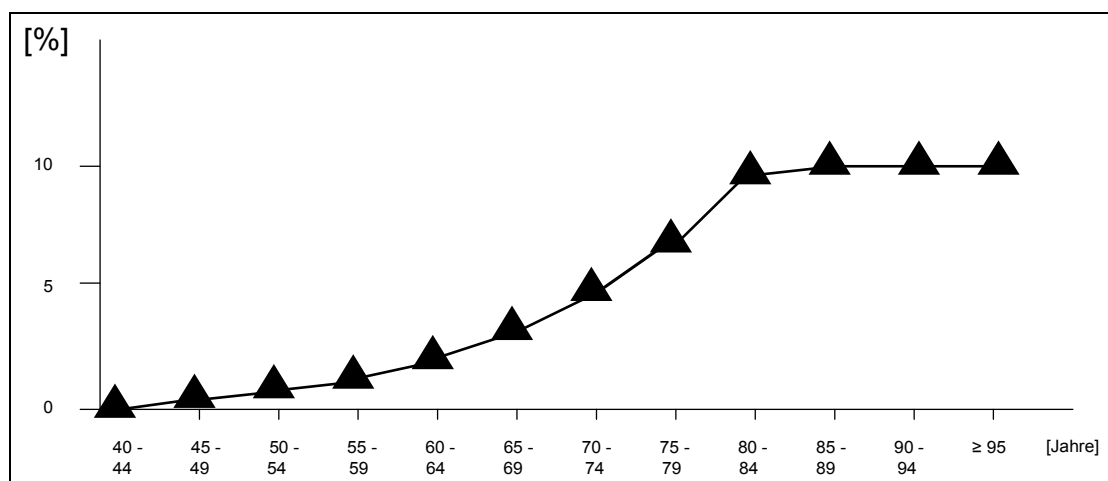


Abbildung 2: Prävalenz des Vorhofflimmerns in Abhängigkeit vom Lebensalter (modifiziert nach Feinberg et. al. [4])

Typische Begleiterkrankungen des Vorhofflimmerns sind kardiovaskuläre Grunderkrankungen, wie das Vorliegen einer Herzinsuffizienz (VHF-Risiko 4,5 bis 5,9fach erhöht [6]), arterieller Hypertonus (Risiko 1,5fach), rheumatische Herzklappenerkrankung (1,8fach), Zustand nach Myokardinfarkt bzw. Angina pectoris (1,4fach) und früherer apoplektischer Insult. Unter den nichtkardialen Erkrankungen von Bedeutung sind vor allem der Diabetes mellitus (Risiko 1,4fach erhöht [6, 11]) und die Hyperthyreose, die unter den Patienten mit VHF jedoch mit 3% eher selten vorkommt [15]. Auch nach Implantation eines VVI-Schrittmachers wegen Sinusknotendysfunktion tritt VHF zwei- bis dreimal häufiger auf als bei der physiologischeren AAI-Stimulation [16, 17]. Patienten mit implantierten Kardiovertern/Defibrillatoren (ICD) haben postoperativ in 22% der Fälle VHF [9]. Weiterhin tritt VHF in ca. 30% aller Fälle zwei bis drei Tage nach herzchirurgischen Eingriffen auf und ist damit die häufigste perioperative Rhythmusstörung [18], glücklicherweise jedoch meist selbstlimitierend [19]. Auch erhöhter Alkoholgenuß kann durch einen Anstieg des zytoplasmatischen Kalziums zunächst zu paroxysmalem Vorhofflimmern führen, bevor eine signifikante Einschränkung der linksventrikulären Pumpfunktion nachweisbar wird. Der vermehrte Kalzium-Anstieg im Zytoplasma ist Folge einer verminderten Kalzium-Aufnahme von endoplasmatischem Retikulum und Mitochondrien, was zu einer diastolischen Relaxationsstörung führt.

VHF kann unter verschiedenen Gesichtspunkten eingeteilt werden. Im klinischen Alltag durchgesetzt hat sich die Unterscheidung in paroxysmales, persistierendes und permanentes VHF [20]. Paroxysmales VHF tritt anfallsweise auf und ist selbstlimitierend; persistierendes VHF kann nur durch pharmakologische, elektrische oder kombinierte Kardioversion beendet werden, und permanentes VHF ist definitionsgemäß nicht mittels Standardmethoden kardiovertierbar. Hier können Spezialverfahren wie z.B. Ablation, Schrittmacherimplantation oder in Ausnahmefällen und dann nahezu immer in Kombination mit anderweitigen kardiochirurgischen Maßnahmen chirurgisch isolierende Verfahren zum Einsatz kommen [21, 22].

Die Lebensqualität der Patienten mit VHF ist zum Teil erheblich eingeschränkt [23], was in erster Linie auf Herzschlagunregelmäßigkeiten sowie den Abfall des Herzzeitvolumens zurückzuführen ist. Dieser ist Folge der fehlenden AV-Synchronisation und der teilweise tachykarden Kammerfrequenzen. Am häufigsten berichten die Patienten über Palpitationen, eingeschränkte körperliche Belastbarkeit und Schwindel bzw. Synkope. Patienten mit paroxysmalem VHF klagen häufiger über Schwindel und Synkope, Patienten mit permanentem VHF dagegen vermehrt über Dyspnoe. Die maximale Sauerstoffaufnahme der

betroffenen Patienten mit kardialen Begleiterkrankungen ist reduziert, die mittlere maximale Herzfrequenz unter Belastung im Mittel 20 Schläge schneller als bei altersgleichen Patienten mit Sinusrhythmus, erklärbar als Kompensationsmechanismus der fehlenden AV-Synchronisation. Der Verlust der Vorhofkontraktion verändert sowohl das Strömungsprofil als auch die Fließgeschwindigkeiten in den Vorhöfen mit erhöhter Neigung zur Bildung intrakavitärer Thromben, was eine im Mittel vierfach erhöhte Häufigkeit thromboembolischer Komplikationen nach sich zieht [24]. Außer den symptomatischen Embolien sind computertomographisch auch stumm abgelaufene Hirninfarkte nachzuweisen mit einer Prävalenz von 15 bis 26% und einer Inzidenz von ca. 1% pro Jahr [25].

Bei Arrhythmiebeginn ist zwischen neu auftretendem VHF und Rezidiven des paroxysmalen VHF zu unterscheiden. Neu auftretendes VHF tritt entweder spontan oder in Folge eines Triggers auf. Bei jüngeren Patienten scheint der Genuß von Alkohol ein häufig zu beobachtender Trigger zu sein („Holiday-Heart-Syndrom“ [26]), meist selbstlimitierend nach Abklingen der Noxe. Beim paroxysmalen VHF sind tageszeitliche Schwankungen nachgewiesen mit einem Häufigkeitsgipfel am frühen Nachmittag gegen 16 Uhr und einem in der zweiten Nachthälfte gegen 4 Uhr [27, 28 und Abb. 2]. Diese Häufung ist möglicherweise Ausdruck vagaler bzw. sympathikotoner Trigger [29].

Der Beginn einer Flimmerepisode kann asymptomatisch sein oder zu erheblichen Beschwerden führen. Besteht das VHF nur kurz (< 24 Stunden), zeigt sich in 30 bis 50% der Patienten eine spontane Konversion in den Sinusrhythmus. Besteht die Rhythmusstörung über mehrere Tage, nimmt die Wahrscheinlichkeit der spontanen Konversion ab; nach 12 Tagen Arrhythmiedauer konvertieren nur noch ca. 2% der Patienten spontan in den Sinusrhythmus [30].

Prognostische Bedeutung hat VHF für die Patienten, die entweder nicht spontan in den Sinusrhythmus konvertieren oder nach spontaner Kardioversion ohne Prophylaxe ein Rezidiv erfahren. In der Framingham-Studie haben Patienten mit chronischem VHF im Vergleich zur Kontrollgruppe eine doppelt so hohe Mortalität. Eine Verdreifachung der Mortalität wurde bei Männern mit KHK beobachtet [31]. VHF ist einer der wichtigsten Risikofaktoren für das Auftreten apoplektischer Insulte, da es das Risiko eines Schlaganfalls verfünffacht [6, 12, 32]. Eine weitere Verdoppelung des Risikos zeigten Patienten mit klinisch manifester KHK oder in Verbindung mit Herzinsuffizienz [12].

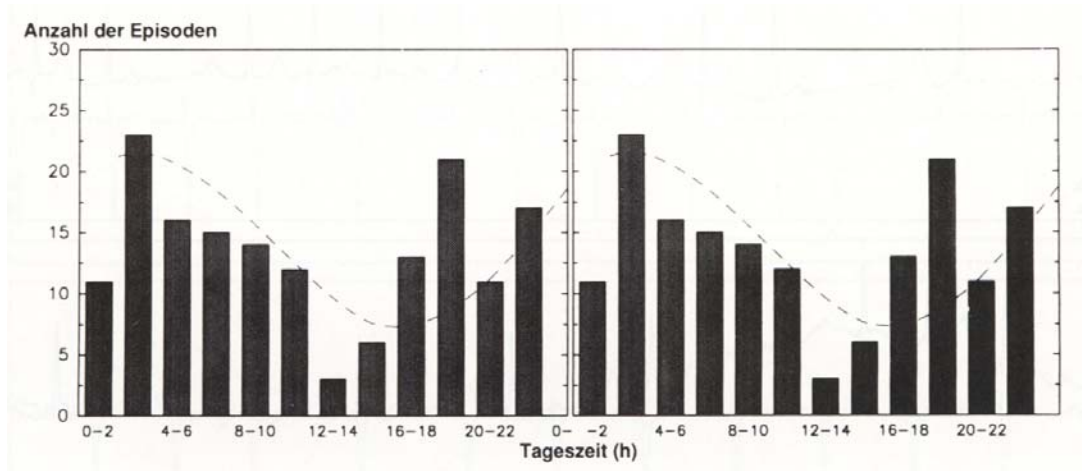


Abbildung 3: Zirkadiane Häufigkeitsverteilung von paroxysmalem Vorhofflimmern bei einem Kollektiv von 26 konsekutiven Patienten. Die Inzidenz der Paroxysmen nimmt während der Abendstunden und insbesondere in der Nacht zu. In den Morgenstunden zwischen 6 und 12 Uhr ist die Inzidenz des Vorhofflimmerns relativ konstant. Zur besseren Veranschaulichung sind zwei konsekutive 24-h-Perioden abgebildet.

Patienten mit VHF gehen häufiger zum Arzt und sind häufiger im Krankenhaus als Patienten mit jeder anderen Herzrhythmusstörung zusammen genommen. In Großbritannien haben sich die Kosten für Krankenhausbehandlungen, Medikamente und häusliche Pflege von Patienten mit Vorhofflimmern innerhalb von fünf Jahren nahezu verdoppelt und werden in Kürze ein Prozent des gesamten Gesundheitshaushalts entsprechend einer Summe von einer Milliarde £ verschlingen [34]. Im Vergleich dazu belaufen sich die Aufwendungen für die koronare Herzkrankheit auf 680 Mio £ [33]. Nach Krankenhausaufnahme sind für Patienten mit VHF höhere Aufwendungen notwendig als für Patienten im gleichen Alter ohne VHF. Die Krankenkosten steigen bei Männern um das 8- bis 22fache, bei Frauen um das 10- bis 12-fache [34]. Der Unterschied zeigte sich vor allem in der Altersgruppe der 65- bis 74-jährigen Männer und ist hauptsächlich die Folge häufigerer herzchirurgischer Eingriffe, insbesondere der aortokoronaren Bypasschirurgie [34]. Le Heuzey et al. [35] ermittelten jüngst als größte Kostentreiber des VHF in 52% Krankenhausaufenthalte, gefolgt von Medikamenten (23%), Konsultationen (9%), weiteren Untersuchungen (8%) und Arbeitsplatzverlusten (6%). Dabei waren in multivariaten Analysen folgende Parameter mit höheren Kosten assoziiert: Herzinsuffizienz, KHK, Einsatz von Klasse-III-Antiarrhythmika, Bluthochdruck und Stoffwechselkrankheiten.

Die Daten belegen neben der persönlich einschneidenden auch eindrücklich die gesundheitspolitische und volkswirtschaftliche Bedeutung des isoliert oder in Begleitung anderer Krankheiten auftretenden Vorhofflimmerns. Im Hinblick auf die Lebensqualität der Patienten einerseits, aber auch im Bewußtsein des zunehmenden Kostendrucks im Gesundheitswesen andererseits sind große Anstrengungen zur Effizienzsteigerung der Behandlungsverfahren zu unternehmen. Für die Behandlung des Vorhofflimmerns stehen mehrere konkurrierende Therapieoptionen (vgl. Kapitel 1.1.3) zur Verfügung, deren Für und Wider sorgfältig abzuwiegen ist.

Ziel vorliegender Arbeit ist die Untersuchung der Frage, ob die Modifizierung einer bewährten, mit relativ wenig Aufwand durchzuführenden Behandlungsmethode, nämlich der extrakardialen transthorakalen monophasischen Gleichstromkardioversion durch Vorbehandlung mit Ibutilide, unter Berücksichtigung von Ergebnis und Patientenbeeinträchtigung gleichwertig der wesentlich aufwändigeren intrakardialen, meist im Katheterlabor durchgeführten Kardioversion mit biphasischer Stromapplikation ist.

1.1 Vorhofflimmern

1.1.1 Normale Erregungsbildung und -weiterleitung ¹⁾

Das Aktionspotential der Herzmuskelzellen weist in den einzelnen Herzregionen eine ähnliche Grundform auf (Abb. 4 und 7). Es beginnt, ausgehend vom Ruhepotential (ca. -90 mV), mit einer raschen Depolarisation, gefolgt von einer Umpolarisation über den Nullpunkt hinaus auf etwa +30 mV (Overshoot). Der gesamte Aufstrich dauert nur wenige Millisekunden. In der anschließenden Repolarisationsphase sind drei Abschnitte zu unterscheiden: zunächst folgt eine erste kurze Repolarisationsphase, in der sich das Membranpotential wieder dem Wert Null nähert. An diese initiale Spitze (Phase 1) schließt sich als besonderes Charakteristikum der Herzmuskulatur das langdauernde Plateau (Phase 2) an, bevor die abschließende Repolarisation zum Ruhepotential (Phase 3) erfolgt. Das gesamte Aktionspotential der Herzmuskulatur dauert ca. 200 – 400 ms, d.h. etwa 100mal länger als das einer Skelettmuskel- oder Nervenfaser.

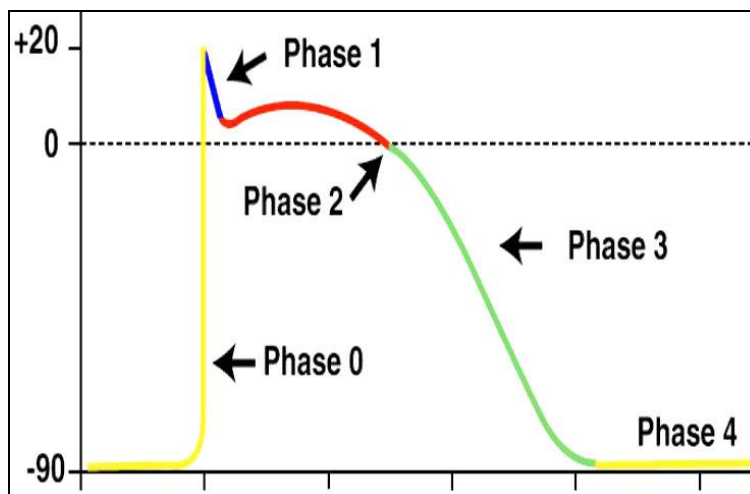


Abbildung 4: Phasen des Aktionspotentials beim Kardiomyozyten

1) Quelle: Schmidt RF, Thews G, Lang F: Physiologie des Menschen, 28. Aufl., Kapitel 22 (H. Antoni): Mechanik der Herzaktion. Springer-Verlag Berlin – Heidelberg – New York, 28. Auflage (2000)

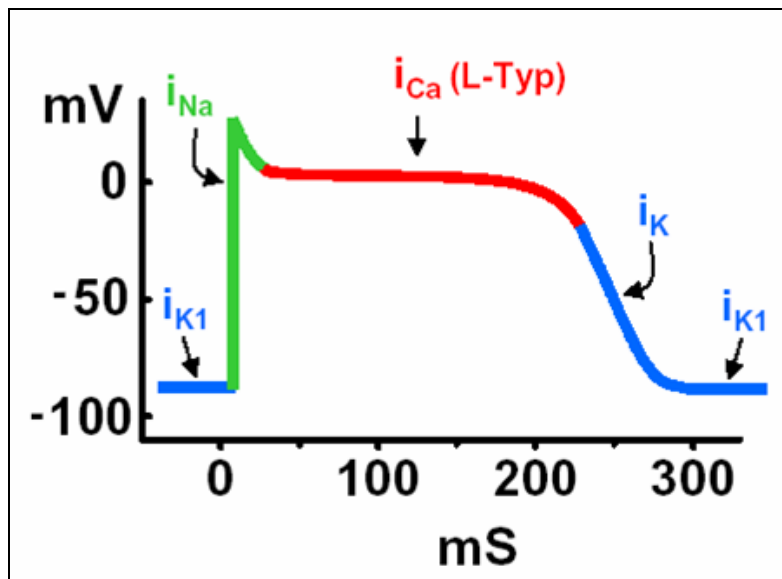


Abbildung 5: Ionenströme in den einzelnen Phasen des Aktionspotentials beim Kardiomyozyten

Kanal	Aktivierung	Inaktivierung	Aktionspotential
Einwärts-Gleichrichter-K ⁺ -Kanal	Dauernd aktiv beim Ruhepot.	-	
Schneller Na ⁺ -Kanal (spannungsgesteuert)	Depolarisation positiver als -60 mV	zeitabhängig nach ~ 3 ms	
Langsamer Ca ²⁺ -Kanal L-Typ (spannungsgesteuert)	Depolarisation positiver als -40 mV	zeitabhängig nach ~ 200 ms - Repolarisation	
Diverse Spannungs-gesteuerte K ⁺ -Kanäle	Depolarisation	Repolarisation	

Abbildung 6: Aktionspotential und zugehörige Ionenströme beim Kardiomyozyten

Im Ruhezustand der Herzmuskelzelle sind annähernd alle K^+ -Kanäle offen (Abb. 5 und 6); rechnerisch¹⁾ und experimentell ergibt sich überwiegend ein K^+ -Potential. Die schnelle Aufstrichphase des Aktionspotentials entsteht durch den spannungsgesteuerten schnellen Na^+ -Einwärtsstrom aufgrund einer kurzdauernden, kräftigen Erhöhung der Na^+ -Leitfähigkeit (g_{Na}), während an der Ausbildung des Plateaus der Herzmuskulatur vor allem eine Öffnung der spannungsgesteuerten Ca^{2+} -Kanäle (i_{Ca}), mit depolarisierendem langsamen Ca^{2+} -Einwärtsstrom und eine Verminderung der K^+ -Leitfähigkeit mit repolarisierendem K^+ -Auswärtsstrom beteiligt sind.

Die abschließende Repolarisation zum Ruhepotential wird erklärt durch eine Abnahme der Calcium-Leitfähigkeit (g_{Ca}), das Öffnen weiterer K^+ -Kanäle (i_K) und den Wiederanstieg der Ruhe- K^+ -Leitfähigkeit (g_{K1}). Die schnellen Na^+ -Kanäle werden spezifisch durch Tetrodotoxin (TTX), das Gift des japanischen Pufferfisches Fugu [36] sowie durch Lokalanästhetika blockiert, die langsamen Ca^{2+} -Kanäle durch anorganische Kationen (Ni^{2+} , Co^{2+} , Cd^{2+}) sowie durch organische Kalziumantagonisten (Verapamil, Gallopamil u.a.).

Die Ansprechbarkeit der Herzmuskulatur ist wie bei anderen erregbaren Geweben während bestimmter Phasen des Erregungsablaufs aufgehoben oder vermindert (absolute bzw. relative Refraktärperiode) (Abb. 7). Während der absoluten Refraktärperiode ist unter Normalbedingungen keine Neuerregung möglich.

In der folgenden relativen Refraktärperiode kehrt die Erregbarkeit allmählich zum Ruhewert zurück; ein neues Aktionspotential kann jeweils um so früher ausgelöst werden, je stärker der einwirkende Reiz ist. Die Dauer der Refraktärperiode ist eng mit der Dauer des Aktionspotentials verknüpft. Weil die Refraktärzeit der erregten Herzmuskelzellen normalerweise länger dauert als die Erregungsausbreitung über die Vorhöfe bzw. die Ventrikel, kann beim elektrophysiologisch Gesunden eine vom Sinusknoten oder einem heterotopen Zentrum ausgehende Erregung das Herz jeweils nur einmal durchlaufen und muß dann erlöschen, da sie am Ende allerorts auf refraktäres Gewebe trifft. Das Refraktärverhalten ist somit der natürliche Schutzmechanismus gegen Flimmerarrhythmien.

¹⁾ Nernst'sche Gleichung: $E = (1/zF) \cdot RT \cdot \ln c_2 / c_1$

(E = Gleichgewichtspotential; R = Gaskonstante; T = absolute Temperatur; z = Wertigkeit des Ions; F = Faraday-Konstante; c_1 = intrazelluläre Ionenkonzentration; c_2 = extrazelluläre ~)

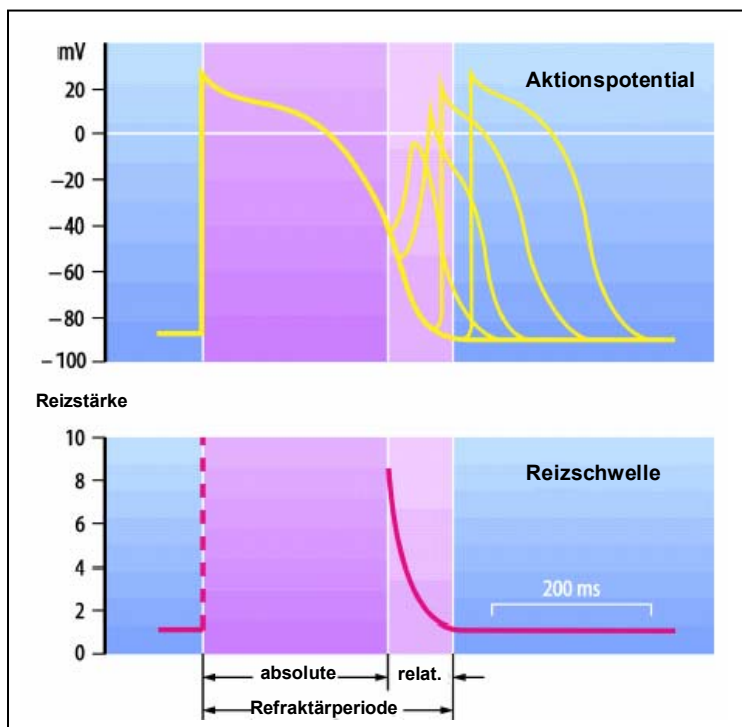
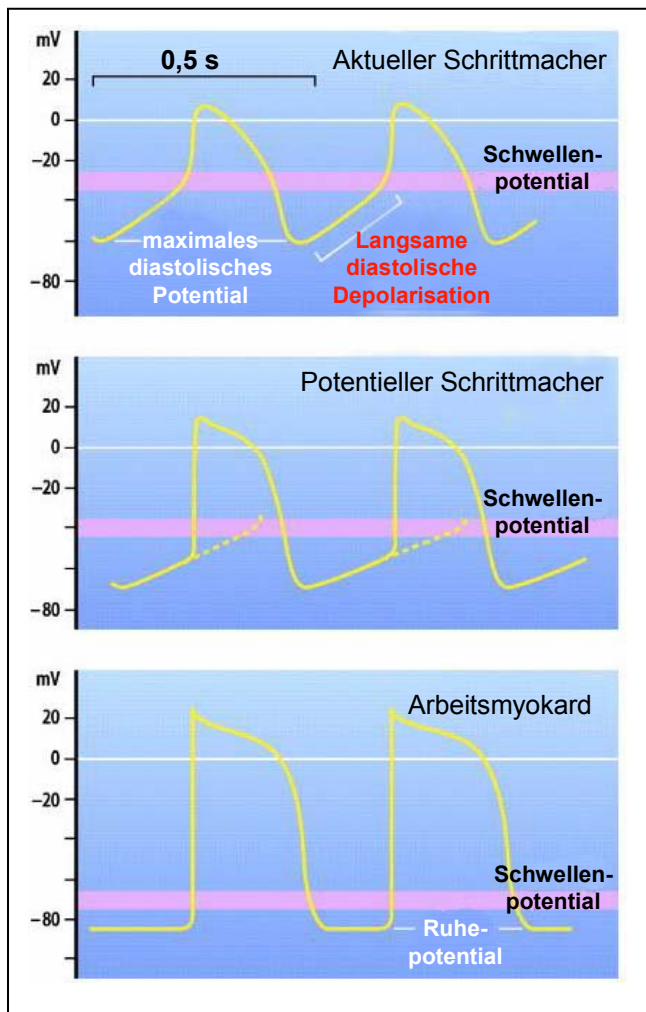


Abbildung 7: Beziehung der Refraktärperiode zum Aktionspotential des Herzmuskels.

In der Arbeitsmuskulatur der Vorhöfe und Kammern, die unter physiologischen Bedingungen nicht die Fähigkeit zur spontanen Erregungsbildung besitzt, entstehen Aktionspotentiale durch Zuleitung von bereits erregten Stellen. Dagegen erfolgt die Depolarisation in Herzmuskelzellen mit der Befähigung zur autorhythmischen Erregungsbildung spontan. Ausgehend vom maximalen diastolischen Potential kommt es zu einer kontinuierlichen Depolarisation, die nach Erreichen des Schwellenpotentials eine neue Erregung auslöst. Diese langsame diastolische Depolarisation ist das Charakteristikum der Schrittmacherzellen, wobei die Zellen mit der größten Steilheit der Depolarisation entsprechend der höchsten Schrittmacherfrequenz den Rhythmus vorgeben (aktueller Schrittmacher) und die übrigen Fasern des spezifischen Systems wie gewöhnliche Arbeitsmuskulatur per Fortleitung erregt werden (potentielle Schrittmacher). Bei Ausfall des aktuellen Schrittmachers übernimmt der potentielle Schrittmacher mit der höchsten Eigenfrequenz die Erregungsbildung (Abb. 8).

**Abbildung 8:**

Erregungsablauf in aktuellen bzw. potentiellen Schrittmacherzellen, verglichen mit dem nichtautomatischen Arbeitsmyokard.

Zentren der Erregungsbildung sind der an der Einmündungsstelle der oberen Hohlvene in den rechten Vorhof gelegene Sinusknoten (primäres Erregungszentrum), der in der unteren Vorhofscheidewand gelegene und daher noch zur Vorhofebene gehörende AV-Knoten (sekundäres Erregungszentrum) sowie die Purkinje-Fasern in der Ventrikelmuskulatur bzw. in den Endfasern des Erregungsleitungssystems (tertiäre Erregungszentren) (Abb. 9 und 10). Das atriale Leitungssystem besteht aus drei Hauptbahnen (vorderes, mittleres und posteriores Internodalbündel) vom Sinusknoten zum AV-Knoten sowie einem größeren Bündel vom rechten zum linken Vorhof (Bachmann'sches Bündel). Das atrioventrikuläre System läuft vom AV-Knoten zum His'schen Bündel, das intraventrikuläre System vom His'schen Bündel über den rechten und linken Tawara-Schenkel in die Muskulatur der beiden Herzkammern, der linke nach Aufteilung in das linksantere und linksposteriore Bündel (linksanteriorer und linksposteriorer Faszikel).

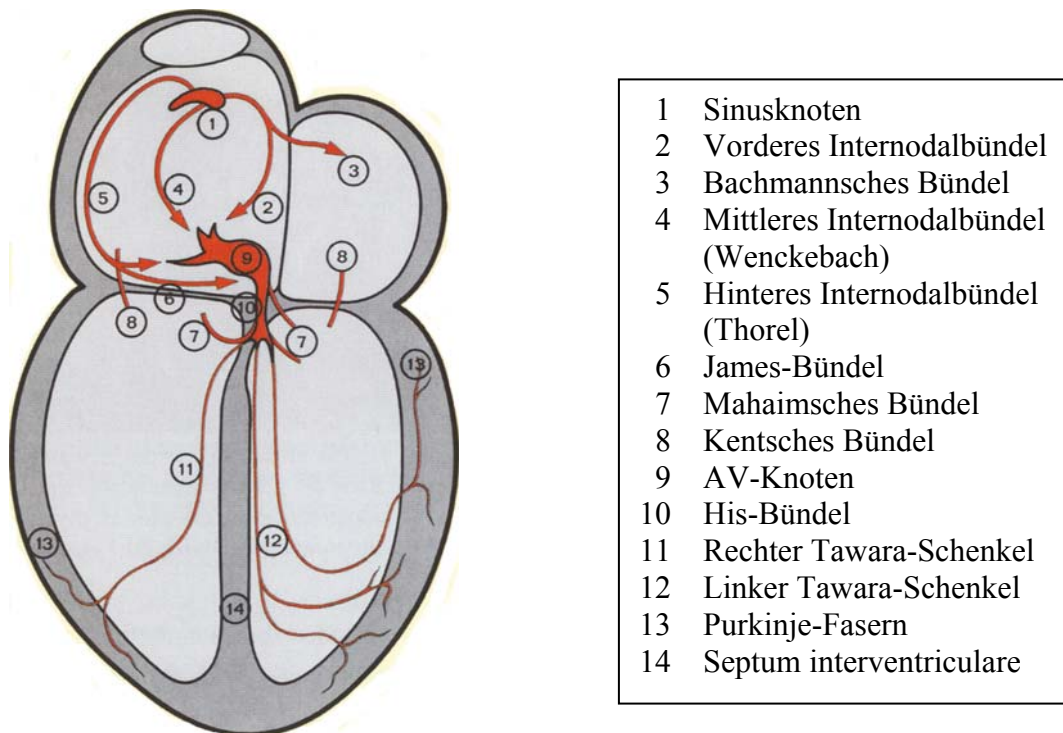


Abbildung 9: Schema des Erregungsbildungs- und -leitungssystems des Herzens.

Die anatomisch vorgegebenen und durch spezifische Leitungseigenschaften gekennzeichneten Bahnen leiten die aus dem Sinusknoten kommende Erregungswelle mit unterschiedlicher Geschwindigkeit weiter, was für eine geordnete Erregungsausbreitung innerhalb des Herzmuskels und eine optimale Synchronisation von Vorhof- und Kammertätigkeit von außerordentlicher Bedeutung ist.

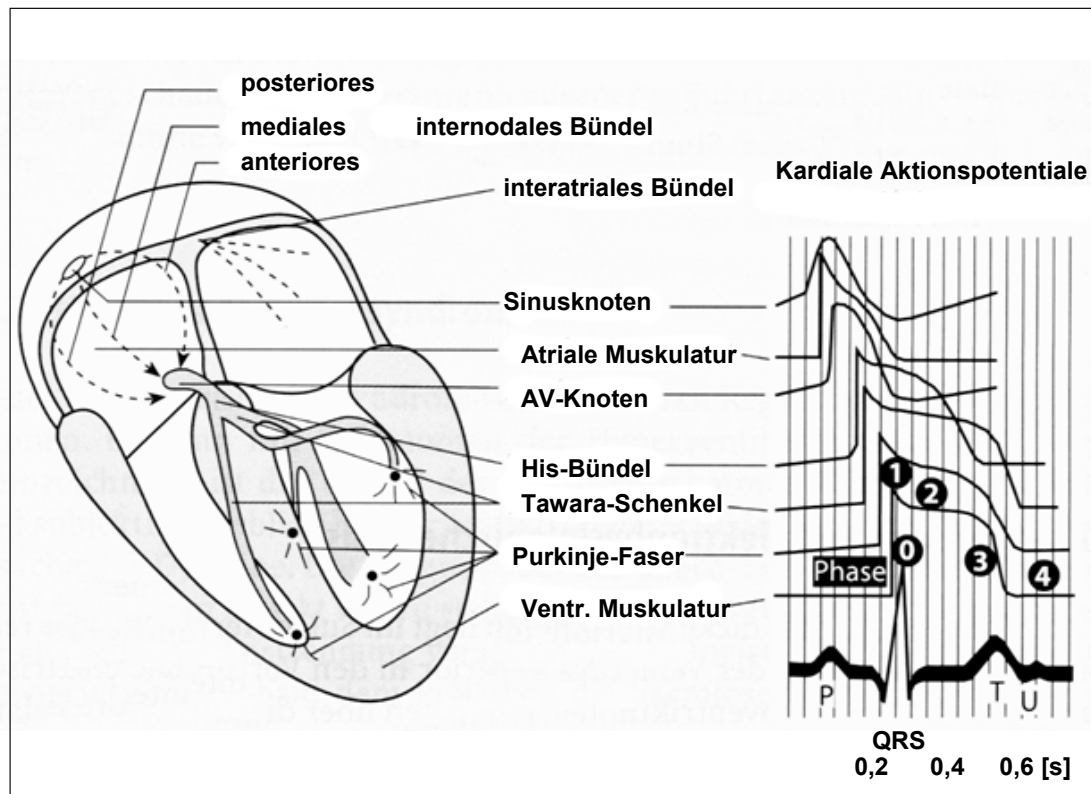


Abbildung 10: Erregungsbildungs- und -leitungssystem mit zugehörigen Aktionspotentialen synchron zum Oberflächen-Ekg.

Das Purkinje-Netzwerk stellt mit 4 m/s die schnellste Erregungsleitungsstrecke dar, der AV-Knoten mit 0,2 bis 0,4 m/s die langsamste. Vorhof- und Kammermuskulatur erreichen Leitungsgeschwindigkeiten von etwa 0,8 bis 1,0 m/s. Die Leitungsverzögerung im AV-Knoten stellt sicher, dass die Vorhofsystole beendet ist, bevor die Kontraktion der Kammern beginnt. Weiterhin hat der AV-Knoten eine Filterfunktion, wodurch verhindert wird, dass beim Auftreten tachykarder Vorhofrhythmusstörungen die Herzkammern in zu schneller Abfolge erregt werden. Diese Filterfunktion verhindert Kammerflimmern als Folge von Vorhofflimmern.

1.1.2 Entstehung von Vorhofflimmern

Die Herzschlagfolge kann aufgrund abnormer Reizbildung, gestörter Reizleitung oder beeinträchtigter Erregungsrückbildung aus dem Takt des Sinusrhythmus geraten. Die

normale Erregungsbildung und -leitung hat hingegen geordneten physiologischen Ursprung und gezielte Ausbreitungswege.

Ist der physiologische Prozeß der diastolischen Depolarisation in den Schrittmacherzentren gesteigert oder beschleunigt, so spricht man von gesteigerter Automatie, zu beobachten u.a. unter Katecholamineinfluß oder erhöhter Körpertemperatur. Dabei kann die Entladungsfrequenz der Ersatzschrittmacherzentren die Sinusknotenfrequenz überschreiten und damit eine Arrhythmie induzieren. Hierbei handelt es sich um die pathologische Beschleunigung eines physiologischen Vorgangs. Hingegen wird eine auf Veränderungen der transmembranösen Ionenströme selbst beruhende Reizbildungsstörung als abnorme Automatie bezeichnet [37]. Sie tritt in nicht dem Erregungsleitungsgewebe zuzurechnenden Herzmuskelzellen auf und setzt eine höhere Fokus- als Sinusknotenfrequenz voraus [37].

Einem regulären Aktionspotential folgende Nachdepolarisationen können weitere Aktionspotentiale verursachen, sofern sie den Schwellenwert für eine Auslösung überschreiten [38] (getriggerte Aktivität). Man unterscheidet zwischen früh, d.h. während der Repolarisation und spät, also bei (nahezu) beendeter Repolarisation auftretenden Nachdepolarisationen. Getriggerte Aktivität unterscheidet sich damit von der abnormen und der gesteigerten Automatie, die auch spontan entstehen können. Späte Nachpotentiale lassen sich experimentell unter intrazellulärer Kalziumanreicherung beobachten, erreichbar durch Glykosid-Intoxikation oder Katecholaminzufuhr. In Myokardfasern kommen verzögerte Nachdepolarisationen normalerweise nicht vor [39].

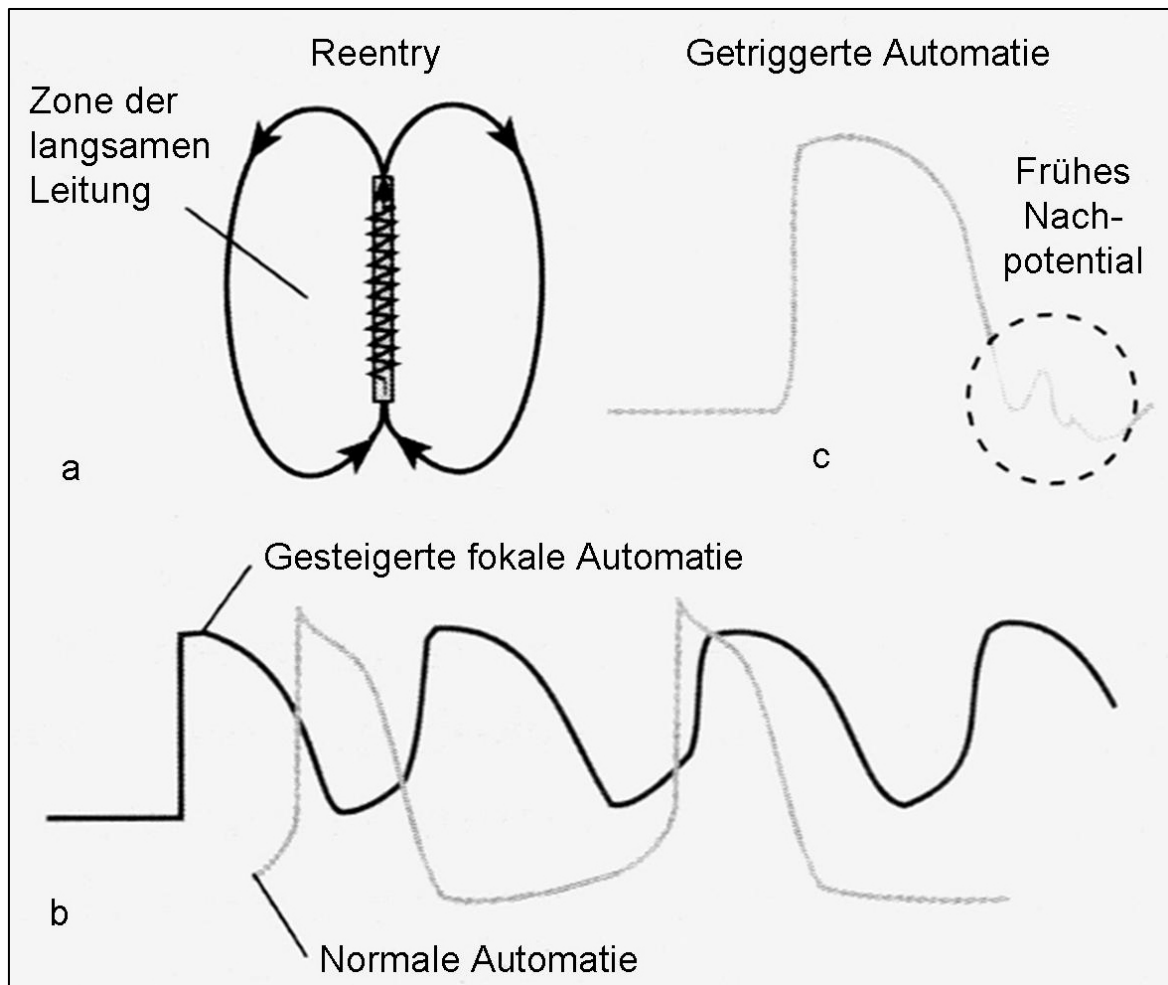


Abbildung 11: Schematische Darstellung der drei wesentlichen Mechanismen für die Entstehung tachykarder Herzrhythmusstörungen. Die häufigste Ursache ist a) Reentry (kreisende Erregung unter Benutzung einer Zone verzögerter Leitung). An zweiter Stelle findet sich b) gesteigerte Automatie von Myokard- oder Schrittmacherzellen, die spontan nicht oder wesentlich langsamer depolarisieren. Getriggerte Automatie durch frühe Nachpotentiale (c) ist selten.

Zu unterscheiden ist zwischen Initiierung und Aufrechterhaltung des Vorhofflimmerns [40]. Als Auslöser sind zumindest bei einem Teil der Patienten einzelne oder mehrere sich schnell entladende ektope Foci, größtenteils in den Pulmonalvenen lokalisiert, im Sinne eines Triggermechanismus identifiziert worden [41].

Als wesentliches elektrophysiologisches Prinzip der Aufrechterhaltung wurde von Moe und Abildskov bereits 1959 das Modell des „multiple wavelet reentry“ entwickelt [42], unter der (inzwischen bestätigten [43]) Vorstellung des Durchlaufs der elektrischen Aktivität durch den Vorhof in mehreren Erregungswellen, von denen einige in sich zurücklaufen („reentry“). Dabei ist Voraussetzung für einen kontinuierlichen Ablauf dieses Vorgangs, dass die von

einer Erregungswelle für einen Kreislauf benötigte Zeit länger ist als die Refraktärzeit, so dass die Erregungswelle wieder auf erregbares Gewebe stößt („erregbare Lücke“) [44].

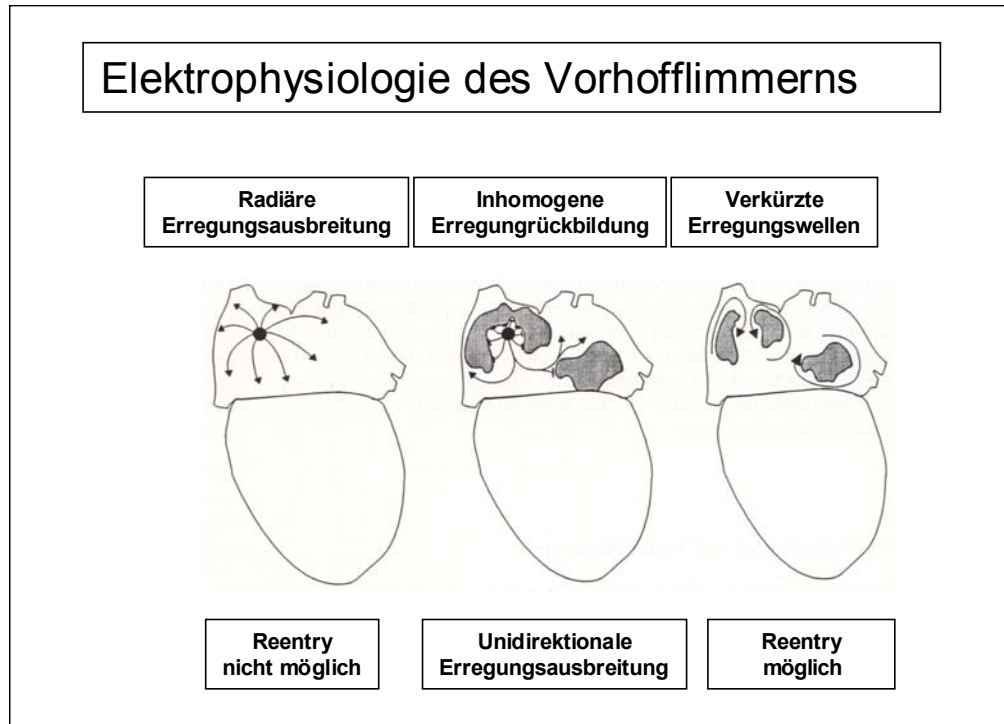


Abbildung 12: Elektrophysiologische Grundvoraussetzungen für das Wiedereintreten von Erregungswellen als physiologischer Mechanismus von VHF

Da bei Vorhofflimmern Leitungsgeschwindigkeiten und Refraktärzeiten in verschiedenen Vorhofregionen variieren („spatial heterogeneity“), nehmen die Wellen einen immer anderen Verlauf, kollidieren, verzweigen sich oder löschen sich aus, wodurch eine tatsächliche Kreiserregung selten vollendet wird. Beim Vorhofflimmern handelt es sich somit um einen Reentryvorgang ohne zentrales Hindernis im Gegensatz zu Reentryvorgängen mit zentralem Hindernis bei AV-Reentry-Tachykardien wie z.B. beim WPW-Syndrom, bei denen die Länge des Reentry-Kreises fixiert und eine Lücke voll erregbaren Gewebes unabdingbare Voraussetzung ist. Bei einem Reentry-Vorgang ohne zentrales Hindernis ist die Länge des Reentry-Kreises variabel; sie ist determiniert durch Leitungsgeschwindigkeit und Refraktärzeit. Deren Produkt entspricht der Wellenlänge, also der Strecke, die zurückgelegt wird, bis der Anfangspunkt nicht mehr refraktär ist. Je niedriger die Anzahl gleichzeitiger Kreisbahnerregungen ist, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, sich gegenseitig auszulöschen. Begünstigend für das Zustandekommen dieser Mikroreentry-Vorgänge sind

anatomische und funktionelle Faktoren, insbesondere die Vorhofgröße, aber auch die komplexe Struktur der Vorhofmuskulatur [45]. Theoretisch sind mindestens vier bis sechs gleichzeitige Kreiserregungen nötig, um Vorhofflimmern aufrecht zu erhalten [46]. In Kenntnis der verschiedenen Leitungsgeschwindigkeiten und Refraktärzeiten kann bei verschiedenen Species die Wellenlänge früh einfallender Extrasystolen berechnet werden, was unter Berücksichtigung der atrialen Oberflächen eine Schätzung der Anzahl gleichzeitig möglicher Erregungswellen erlaubt. Die Vorhöfe von Kaninchen liegen mit höchstens drei gleichzeitig möglichen Erregungswellen unter der kritischen Größe, die von größeren Hunden und Pferden mit deutlich über sechs darüber; das menschliche Herz liegt exakt im kritischen Bereich. Diese theoretischen Überlegungen werden belegt durch entsprechende wissenschaftlich-experimentelle Beobachtungen [47].

Vorhofflimmern ist somit das Resultat primärer und sekundärer anatomischer und elektrophysiologischer Veränderungen am Vorhofmyokard. Durch elektrophysiologisches „remodeling“ schafft Vorhofflimmern sich selbst die Voraussetzungen für seinen Erhalt („atrial fibrillation begets atrial fibrillation“ [46, 48]). Allesie et al. konnten in mehreren Versuchsreihen an anästhesierten Ziegen beobachten, dass kurze Flimmerinduktionen innerhalb weniger Tage zu immer länger anhaltenden Flimmerepisoden führten, die VHF-Zykluslänge sich innerhalb zwei Tagen um gut 30% verlängerte und die Refraktärperiode sich um knapp 40% verkürzte. Diese Veränderungen waren nach einiger Zeit reversibel. Jedoch fanden sich nach wiederholter Induktion von Vorhofflimmern keine kumulativen Effekte auf Refraktärperiode, Induzierbarkeit und Stabilität dieser Rhythmusstörung, was allerdings nicht der klinischen Erfahrung der Progression derselben entsprach, weshalb neben dem „remodeling“ ein weiterer Faktor zur Erklärung gesucht wurde. Dieser scheint in der Dispersion der Refraktärparameter [49-51] zu liegen, die auch lange nach erfolgreicher Kardioversion bestehen bleibt. Darunter wird die Differenz zwischen der längsten und der kürzesten effektiven Refraktärzeit bei Stimulation an verschiedenen Orten der Vorhöfe [50] oder auch die zeitliche Differenz der Flimmersignale während einer Episode von VHF bei Ableitung an verschiedenen Orten [51, 52] verstanden. Diese Veränderungen im Verteilungsmuster der Refraktärzeit konnten von Kamalvand et al. nach Kardioversion von persistierendem Vorhofflimmern gemessen werden [53].

Strukturelle Umbauvorgänge betreffen im wesentlichen adaptive Veränderungen der Kardiomyozyten im Sinne einer Entdifferenzierung und maladaptive Veränderungen im Sinne einer Degeneration der Zellen und einer Fibrosierung des Gewebes. Entstehungsmechanismen dieser strukturellen Veränderungen sind eine Ischämie bei

verändertem Blutfluss und erhöhtem Sauerstoffbedarf der flimmernden Vorhöfe, eine Dehnung der Vorhöfe und eine Veränderung der Kalziumhomöostase [54]. Das Ausmaß und die Reversibilität dieser Umbauvorgänge der Vorhöfe mögen eine bedeutende Rolle in der hohen Rezidivrate nach Kardioversion von persistierendem Vorhofflimmern spielen.

Vorhofflimmern kann auch als Degeneration verschiedener supraventrikulärer Tachykardieformen entstehen, wobei neben der Tachykardiefrequenz als Auslöser möglicherweise ein pathologisches Substrat auf Vorhofebene eine Rolle spielt, das auch bei klinisch gesunden Patienten vorliegt und als Triggermechanismus von Bedeutung ist [55].

Genetische Faktoren als Ursache von VHF sind nur insofern bekannt, als ca. 100 Familien bekannt wurden, in denen mit autosomal-dominantem Erbgang ein frühzeitiges Auftreten von VHF dokumentiert ist, wofür ein Ionenkanalprotein auf Chromosom 10 verantwortlich gemacht wird [56].

Auch das autonome Nervensystem kann bei der Induktion von VHF eine Rolle spielen. Coumel [57] identifizierte eine Gruppe von ansonsten herzgesunden Patienten mit meist nächtlichem oder postprandialem Auftreten von Vorhofflimmern als Zeichen für einen vagalen Auslösemechanismus (Abb. 3). Eine Behandlung mit Betablockern würde diesen Zustand noch verfestigen. In einer anderen (kleineren) Patientengruppe kommt es typischerweise unter körperlichem oder psychischem Streß zu Vorhofflimmerepisoden. Insgesamt sind die Einflüsse des autonomen Nervensystems als Auslöser dieser Rhythmusstörung jedoch eher selten.

1.1.3 Behandlungsansätze von Vorhofflimmern

Entsprechend der kardialen Grunderkrankung oder anderweitiger Begleiterkrankungen, der Charakteristik des bestehenden Vorhofflimmerns sowie des Alters, des Leidensdrucks und der Compliance des Patienten stehen verschiedene therapeutische Möglichkeiten zur Verfügung. Vorrangige Behandlungsziele sind die Symptomlinderung, die Verbesserung der Hämodynamik und die Vermeidung von Komplikationen, insbesondere Thromboembolien.

Zunächst sollte nach einer Ursache für die Herzrhythmusstörung gesucht und diese nach Möglichkeit behoben werden, wie z.B. Therapie einer Hyperthyreose, Korrektur eines Mitralklappenverschlusses usw.. Sollte nach kausaler Therapie kein Sinusrhythmus erreichbar sein, ist zu klären, ob dessen Wiederherstellung unter allen Umständen anzustreben ist oder ob das Vorhofflimmern ohne größere zu erwartende Beeinträchtigungen belassen werden kann. Beide Behandlungsstrategien sind bei persistierendem VHF diskutabel, werden jedoch je nach Symptomlage und zu erwartenden Komplikationen mehr oder weniger favorisiert. Nach neueren Untersuchungen finden sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der primären Endpunkte Tod, kardiopulmonale Reanimation, zerebrovaskuläre Ereignisse und systemische Embolien [58-61]. Es muß jedoch bedacht werden, dass die derzeit verfügbaren Antiarrhythmika über ein nicht unerhebliches Nebenwirkungspotential verfügen. Bei Patienten mit klinischer Herzinsuffizienz scheint die Wiederherstellung des Sinusrhythmus mit einer besseren Überlebenswahrscheinlichkeit assoziiert zu sein [62, 63]. Derzeit wichtige Gründe zur Wiederherstellung und Aufrechterhaltung des Sinusrhythmus sind insbesondere Symptomlinderung, Embolieprävention und Vermeidung einer „Tachykardiomyopathie“.

1.1.3. a) Medikamentöse Behandlung des VHF

a) Antikoagulation

Das Hauptrisiko von Vorhofflimmern liegt im Auftreten von intraatrialen Thromben als Folge der Verminderung des Blutflusses und dadurch begünstigte systemische Embolien. In der chronischen Therapie des VHF ist heute bei Klappenfehlern immer eine Marcumarisierung indiziert mit INR-Werten zwischen 3,0 und 4,0 [64]. Bei VHF ohne Vorhandensein von Klappenfehlern und Patientenalter ab 60 Jahren sollte dann mit einem INR-Wert zwischen 2,5 und 3,5 [64] antikoaguliert werden, wenn mindestens einer der folgenden Risikofaktoren vorliegt: Patienten mit vergrößerten Vorhöfen, eingeschränkter linksventrikulärer Funktion und spontaner Echokonstrastierung in den Vorhöfen. Fehlen diese drei Risikofaktoren, ist bei unter 60-jährigen eine Antikoagulation verzichtbar [65], jedoch eine Verminderung der Thrombozytenaggregation mittels Acetylsalicylsäure zu erwägen [64]. Auch muß bei sehr alten Patienten die erhöhte Blutungskomplikationsrate

unter Cumarintherapie gegen die ebenfalls erhöhte Embolierate sorgfältig abgewogen werden (Abb. 13).

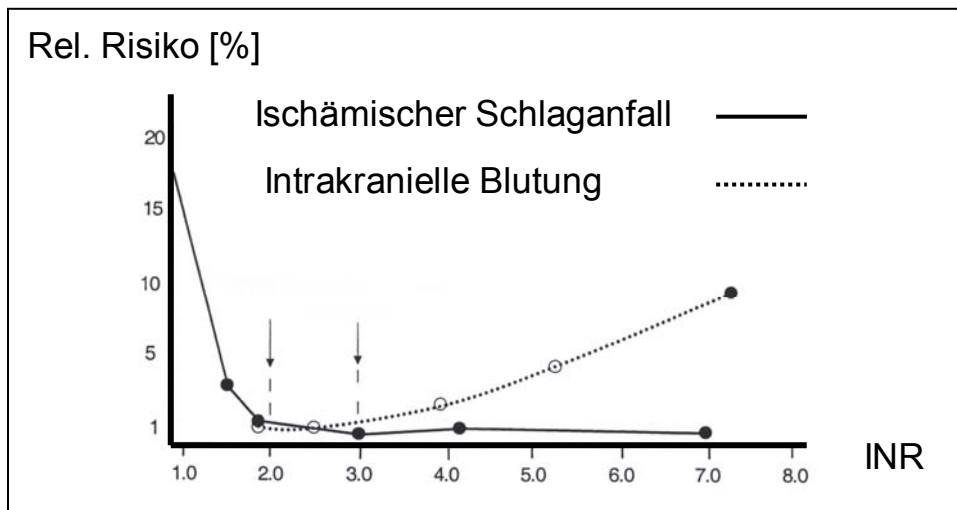


Abbildung 13: Relatives Risiko für ischämischen Schlaganfall und intrakranielle Blutung in Abhängigkeit von der Antikoagulationsintensität bei Patienten mit Vorhofflimmern [64]

β) Antiarrhythmika

Wegen der Vielzahl von Stoffen sowie wegen der unterschiedlichen Wirkmechanismen, die zur Behandlung von tachykarden Rhythmusstörungen angewandt werden, wurde eine Einteilung nach Antiarrhythmikaklassen vorgenommen (Einteilung nach Vaughan Williams [66, 67]) (Tab. 2).

Angriffspunkte der Antiarrhythmika sind die Ionenkanäle bzw. β -Rezeptoren (Tab. 3). Ziel der antiarrhythmischen Therapie ist die Verhinderung oder Reduktion der Anzahl von Paroxysmen und/oder die Frequenzkontrolle der Kammeraktion. Antiarrhythmika mit positiven Eigenschaften für eine Rezidivprophylaxe des Vorhofflimmerns sind in der Reihenfolge ihrer Wirksamkeit Amiodaron, Sotalol, Chinidin, Klasse-Ic-Antiarrhythmika (vgl. Tab. 2) und β -Rezeptorenblocker [68-70]. Bei ca. 40% der Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern lässt sich jedoch mit keinem der genannten Medikamente, allein oder in Kombination verabreicht, eine echte Rezidivprophylaxe durchführen [71].

Tabelle 2: Vaughan Williams-Klassifikation der Antiarrhythmika

Klasse		I A	I B	I C
I Natrium - Kanal - Blocker	Beispiele →	Chinidin	Lidocain	Flecainid
		Procainamid	Mexiletin	Propafenon
		Disopyramid	Tocainid	
	Beispiele ↓	Phase 0 – Verzögerung Abnahme der Leitungsgeschw., Verlängerung der Repolarisation QT – Verlängerung (K ⁺ -Kanal-Blockade)	Phase 0 – Verzögerung (verstärkt in abnormalem Gewebe) Verkürzung der Repolarisation QT unverändert	Ausgeprägte Phase 0 - Verzögerung Leitungsverzögerung (QRS kann verbreitert sein). Geringer Effekt auf Repolarisation (QT unverändert)
II Beta - blocker	Propranolol Metoprolol Atenolol	Sinusknoten, AV – Knoten - Verzögerung		
III Kalium – Kanal – Blocker	Amiodaron Sotalol Bretylium Ibutilide	QT – Verlängerung		
IV Kalzium - Kanal - Blocker	Verapamil Gallopamil Diltiazem	Sinusknoten, AV – Knoten - Verzögerung		

Tabelle 3: Angriffspunkte der Antiarrhythmika, modifiziert nach „The Sicilian Gambit“ [72]. ↓ bedeutet blockierend, ↑ bedeutet nicht blockierend.

Medikamente		Kanäle			Rezeptoren	
		Natrium	Kalium	Calcium	α	β
Klasse I	A	↓	↓			
	B	↓↓↓				
	C	↓↓↓				
Klasse II						↓↓↓
Klasse III		↓↓↓	↑↑↑			
Klasse IV		↓↓		↑↑↑		

β 1) Ibutilide ¹⁾

Ibutilide-Fumarat ist das Hemi-Fumarsäure-Salz des N-[4-[4-(Ethylheptylamino)-1-Hydroxybutyl]Phenyl]Methansulfonamids mit einem Molekulargewicht von 442,62, eines dem Sotalol chemisch verwandten Methansulfonats, das antiarrhythmische Eigenschaften vorwiegend der Klasse III nach Vaughan Williams aufweist. Ibutilide bewirkt die Verlängerung des Aktionspotentials der isolierten Herzmuskelfasern des Erwachsenen und verlängert in vivo die Refraktärperiode von Vorhof und Kammern. Es verzögert die Repolarisation überwiegend durch Aktivierung des langsamen Natrium-Einwärtsstroms. Der Wirkmechanismus der meisten anderen Klasse-III-Antiarrhythmika beruht hingegen auf einer Blockade der Auswärtsströme von Kalium-Ionen. Beim Menschen äußern sich die wichtigsten elektrophysiologischen Eigenschaften der Substanz durch eine Verlängerung der absoluten Refraktärphase des atrialen und ventrikulären Myokards.

Ibutilide bewirkt eine leichte Verlangsamung des Sinusrhythmus und der atrioventrikulären Überleitung. Bei intravenös während 10 Minuten verabreichten Dosen von bis zu 0,03 mg/kg Ibutilidfumarat resultiert kein klinisch signifikanter Einfluß auf die QRS-Dauer, jedoch

1) Quelle: Arzneimittelkompendium der Schweiz 2004 (Mit freundl. Genehmigung der Pfizer AG)

wurde eine vermutlich der antiarrhythmischen Aktivität zuzuschreibende dosisabhängige Verlängerung des QT-Intervalls beobachtet, die bei älteren Patienten weniger ausgeprägt ist und keine geschlechtsspezifischen Unterschiede zeigt. Die negativ inotrope Wirkung ist zu vernachlässigen, es zeigen sich keine klinisch signifikanten Effekte auf Herzminutenvolumen, mittleren Druck der Pulmonalarterie und Pulmonalkapillardruck.

Die Pharmakokinetik von Ibutilide bei Patienten mit Vorhofflimmern ist unabhängig vom Alter oder Geschlecht der Patienten, der linksventrikulären Ejektionsfraktion, dem Auftreten polymorpher ventrikulärer Tachykardien oder der gleichzeitigen Verwendung von Digoxin, Calciumkanal-Blockern oder Beta-Rezeptorenblockern.

Nach intravenöser Infusion verringern sich die Plasmaspiegel von Ibutilide rasch durch einen multiexponentiellen Prozeß. Die Pharmakokinetik von Ibutilide variiert stark interindividuell. Bei gesunden Versuchspersonen ist die systemische Plasma-Clearance von Ibutilide sehr hoch (29 ± 7 ml/min/kg) und entspricht etwa dem Blutfluss der Leber; das Distributionsvolumen im steady-state ist ebenfalls groß (11 ± 4 l/kg). Auch bei den gegen Vorhofflimmern und Vorhofflattern behandelten Patienten erfolgt die Verteilung sehr rasch. Die initiale Distributions-Halbwertszeit ist kurz (1,5 min). Bei der Pharmakokinetik besteht ein lineares Verhältnis zur verwendeten Dosis in einem Bereich zwischen 0,01 mg/kg und 0,10 mg/kg Ibutilidfumarat.

Ibutilide zeigt eine mäßige Plasma-Proteinbindungsquote von 41%; deshalb ist die Verdrängung anderer Substanzen aus ihrer Plasmabindung kaum zu erwarten. Ibutilide verteilt sich rasch und ausgedehnt im extravaskulären Bereich, was sich in einer kurzen Distributions-Halbwertszeit und einem großen Verteilungsvolumen niederschlägt.

Acht Ibutilide-Metaboliten konnten im Urin isoliert werden. Man vermutet, dass diese Metaboliten in erster Linie durch ω -Oxidation, gefolgt von sequentiellen β -Oxidationen der Heptyl-Seitenkette von Ibutilide durch Vermittlung von Cytochrom P 450 entstehen. Sieben dieser Metaboliten (alle Haupt-Ausscheidungsprodukte inbegriffen) weisen im Vergleich zu Ibutilide geringe oder fehlende antiarrhythmische elektrophysiologische Aktivitäten der Klasse III auf. Der Initialmetabolit des primären Abbauwegs (ω -Oxidation) besitzt eine dem Ibutilide ähnliche in-vitro-Aktivität; die maximale Plasmakonzentration dieses Metaboliten beträgt jedoch lediglich <1% der Ibutilide-Konzentrationen, weshalb der Metabolit nicht in signifikanter Weise zur elektrophysiologischen Aktivität von Ibutilide beiträgt.

Die Eliminations-Halbwertszeit beträgt durchschnittlich 6 Stunden (Streubreite: 2 bis 12 Stunden).

Bei gesunden männlichen Probanden wurden 82% (78% innerhalb von 24 Stunden) einer Dosis von 0,01 mg/kg [^{14}C] Ibutilidfumarat im Urin ($6,7 \pm 1,8\%$ der Dosis als unverändertes Ibutilide) innerhalb von 4 Tagen nach der Infusion ausgeschieden, während der Rest innerhalb 7 Tagen in den Faeces erschien.

Die Corvert[®]-Infusionslösung mit dem Wirkstoff Ibutilide kann unverdünnt oder in 50 ml Lösungsmittel verabreicht werden. Die Lösung wird über einen Zeitraum von 10 Minuten intravenös infundiert: eine raschere Infusion wird nicht empfohlen.

Tabelle 4: Allgemeine Dosierungsempfehlungen ¹⁾

Gewicht des Patienten	Dosis	Verabreichung
Ab 60 kg	1 Ampulle 10 ml (0,87 mg Ibutilide)	10 Minuten i.v.
Unter 60 kg	0,1 ml/kg (0,0087 mg/kg Ibutilide)	10 Minuten i.v.

Sollte die Arrhythmie 10 Minuten nach Abbruch der ersten Infusion noch andauern, kann eine zweite Infusion gleicher Dosis und Dauer vorgenommen werden. Weitere Dosen sind jedoch wegen der Gefahr des Auftretens unerwünschter Nebenwirkungen in Zusammenhang mit der Verlängerung des QT-Intervalls zu vermeiden.

Während der Verabreichung von Ibutilide müssen erfahrenes Personal sowie geeignete Einrichtungen wie Herzmonitoring, Defibrillator, Herzschrittmacher und Medikamente zur Behandlung einer eventuell persistierenden ventrikulären Tachykardie verfügbar sein. Eine Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie muß, um das Risiko von Proarrhythmien zu reduzieren, vor Beginn der Ibutilide-Behandlung behoben werden. Nach der Infusion müssen die Patienten während mindestens 4 Stunden, oder solange das QT_c-Intervall den Ausgangswert nicht erreicht hat, sorgfältig überwacht werden. Die Infusion ist sofort abbrechen, wenn die bestehende Arrhythmie verschwunden ist, wenn neue ventrikuläre Arrhythmien auftreten, wenn eine Verschlechterung der bestehenden Arrhythmien eintritt oder sich das QT- oder QT_c-Intervall deutlich verlängert.

¹⁾ Bei Patienten mit Auftreten von Vorhofflimmern 24 Stunden bis 7 Tage nach einer Herzoperation wird die halbe Dosis empfohlen

Eine Anpassung der Dosis für Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion wird nicht empfohlen. Weniger als 10% der Ibutilide-Dosis werden unverändert im Urin ausgeschieden. Eine Dosisanpassung wird bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht empfohlen, und zwar auf Grund folgender Überlegungen:

Die Ibutilide-Infusionslösung dient zur raschen intravenösen Behandlung (Dauer 10 Minuten) und ist für eine bekannte, genau definierte pharmakologische Wirkung (Beendigung einer Arrhythmie) sowie für höchstens zwei Infusionen von je 10 Minuten Dauer dosiert.

Die hepatische Clearance von Ibutilide ist limitiert durch den hepatischen Blutfluss.

Die Distribution des Arzneimittels ist vermutlich einer der für das Ende der pharmakologischen Wirkung hauptsächlich verantwortlichen Mechanismen.

Die folgenden Situationen, die in klinischen Studien als Ausschlusskriterien galten, sind ebenfalls kontraindiziert: Myokardinfarkt in den letzten 3 Monaten, instabile Angina pectoris, schwere Hypotension, Hypokaliämie ($< 4,0 \text{ mmol/l}$), vorbestehende QT-Zeit $> 440 \text{ msec}$ sowie Begleittherapie mit anderen, die QT-Zeit verlängernden Substanzen, d.h. Antiarrhythmika der Klassen Ia und III oder Phenothiazinen, tri- und tetrazyklischen Antidepressiva, bestimmten Histamin-1-Rezeptor-Antagonisten, Makrolid - Antibiotika wie Clarithomycin und Erythromycin sowie Antimykotika wie Ketoconazol.

Gleich anderen Antiarrhythmika kann Ibutilide bei einigen Patienten ventrikuläre Arrhythmien auslösen oder verschlimmern, meist im Zusammenhang mit einer QT-Verlängerung. Dies kann fatale klinische Konsequenzen haben. Wegen des Effekts von Ibutilide auf die kardiale Repolarisation können eine Torsade de pointes -, eine polymorphe ventrikuläre Tachykardie oder ein Kammerflimmern auftreten, die sich im Rahmen eines verlängerten QT-Intervalls entwickeln. Ibutilide kann auch ohne wesentliche Verlängerung der QT-Zeit eine ventrikuläre Tachykardie auslösen. Bei Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern, vergrößert sich im allgemeinen das Risiko des Auftretens von ventrikulären paroxysmalen Tachykardien mit der Verlängerung des Intervalls; das gilt besonders für den Fall einer gleichzeitig vorhandenen Bradykardie, einer Irregularität der Pulsfrequenz oder einer Hypokaliämie. Die Inzidenz der Proarrhythmien ist höher bei Frauen als bei Männern sowie bei Patienten mit Herzinsuffizienz.

Während der klinischen Untersuchungen an 805 Patienten unter Ibutilide trat bei 1,9% der Patienten mit Vorhofflimmern oder Vorhofflattern eine anhaltende polymorphe ventrikuläre Tachykardie auf, die eine Kardioversion erforderte. Bei 3,1% der Patienten stellte sich

vorübergehend eine polymorphe ventrikuläre Tachykardie ein. Bei diesen klinischen Untersuchungen erfolgten mit Ausnahme eines einzigen Patienten alle anfänglichen Episoden polymorpher ventrikulärer Tachykardie entweder während der Infusion oder innerhalb von 40 Minuten nach Behandlungsbeginn. Eine persistierende monomorphe ventrikuläre Tachykardie trat bei 0,2% der mit Ibutilide behandelten Patienten auf, eine vorübergehende monomorphe ventrikuläre Tachykardie bei 4,5%.

Bei 206 (26%) der 805 Patienten mit Vorhofflimmern oder Vorhofflattern, welche Ibutilide in den Phasen II/III der klinischen Studien erhielten, wurde über medizinische Ereignisse im kardiovaskulären System berichtet (Tab. 5).

Die in der Tabelle aufgeführten kardiovaskulären medizinischen Ereignisse traten bei gesunden Probanden in den Placebo- und Ibutilide-Gruppen nicht auf.

Vier Patienten wurden hier zweimal aufgeführt: zwei Patienten mit persistierender polymorpher VT und vorübergehender polymorpher VT; ein Patient mit persistierender polymorpher VT und persistierender monomorpher VT; ein Patient mit persistierender monomorpher VT und vorübergehender polymorpher VT.

Tabelle 5: Unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse unter der Behandlung mit Ibutilide bei 805 Patienten während der klinischen Prüfung Phase II/III ¹⁾

Medizinisches Ereignis	Placebo (n=170)		Ibutilide (n=805)	
	n	%	N	%
AV-Block	1	0,6	14	1,7
Bradykardie	4	2,4	20	2,5
Schenkelblock	0	0	16	2
Hypotonie	2	1,2	17	2,1
Vorübergehende monomorphe VT	1	0,6	36	4,5
Vorübergehende polymorphe VT	0	0	25	3,1
QT-Strecke verlängert	0	0	10	1,2
persistierende polymorphe VT	0	0	15	1,9
Tachykardie	1	0,6	19	2,4
ventrikuläre Extrasystolen	2	1,2	39	4,8
Angina pectoris	0	0	4	0,5

¹⁾ aus: Arzneimittelkompendium der Schweiz, Ausgabe 2004

Anmerkung: AV-Block (total, ersten oder zweiten Grades), atrioventrikulärer Block, Herzblock und verlängerte PR-Strecke sind vereint als AV-Block aufgeführt. Bradykardie umfaßt auch Sinus-Bradykardie. Bigeminale Extrasystolen sind mit ventrikulären Extrasystolen kombiniert. Orthostatische Hypotonie ist mit Hypotonie kombiniert. Tachykardie umfaßt Sinustachykardie und supraventrikuläre Tachykardie.

1.1.3. b) Kardioversion

Unter einer Kardioversion (KV) versteht man die Wiederherstellung des Sinusrhythmus. Bei persistierendem Vorhofflimmern erfolgt sie üblicherweise elektiv. Ist die Arrhythmie jedoch hauptverantwortlich für eine akute Herzinsuffizienz, Hypotension oder Verschlimmerung einer Angina pectoris bei KHK-Patienten, wird die Kardioversion erforderlichenfalls notfallmäßig durchgeführt. Doch birgt auch sie das Risiko der Thromboembolie, sofern keine effektive Antikoagulation eingeleitet wurde, wobei das Risiko bei einer länger als 48 Stunden bestehenden Arrhythmie am größten zu sein scheint [73]. Kardioversion kann spontan, durch Medikamente oder durch Elektroschocks erreicht werden.

a) Medikamentöse Kardioversion

Ursprünglich setzte man zur Kardioversion üblicherweise Antiarrhythmika ein, später wurde die elektrische Kardioversion Standard. Die Entwicklung neuer Antiarrhythmika hat die Popularität der pharmakologischen Kardioversion jedoch wieder erhöht. Dennoch bleiben zum Teil erhebliche Nachteile zu beachten, eingeschlossen das Risiko der medikamentös induzierten ventrikulären Tachykardien wie der Torsade des pointes - oder anderer ernster Arrhythmien. Auch ist die pharmakologische Kardioversion weniger effektiv als die elektrische, verlangt dafür aber im Gegensatz zur elektrischen keine Sedierung oder Anästhesie. Das Risiko systemischer Embolien und des Schlaganfalls unterscheiden sich nicht zwischen pharmakologischer und elektrischer Kardioversion. Daher sind die Empfehlungen zur Antikoagulation für beide Methoden die gleichen.

Sowohl bei kurz (< 48 Std.) als auch bei länger bestehendem Vorhofflimmern kommen in erster Linie Antiarrhythmika der Klassen I und III zum Einsatz (vgl. Tab. 2), insbesondere Flecainid, Amiodaron und Propafenon. Digoxin und Sotalol werden für die Kardioversion als wenig wirksam bis unwirksam angesehen [74].

Die pharmakologische Kardioversion scheint am effektivsten zu sein, wenn sie innerhalb von 7 Tagen nach Beginn des Vorhofflimmerns eingeleitet wurde. Die meisten dieser Patienten haben paroxysmales VHF, eine erstdokumentierte Episode von VHF oder ein unbekanntes VHF-Muster zum Zeitpunkt der Behandlung. Ein Großteil der Patienten mit neu aufgetretenem VHF kardiovertiert spontan innerhalb 24 bis 48 Stunden in den Sinusrhythmus. Dies ist erheblich seltener der Fall, wenn VHF schon länger als 7 Tage besteht. Eine häufige Streitfrage im Zusammenhang mit pharmakologischer KV ist

diejenige, ob die antiarrhythmische Behandlung im Krankenhaus oder ambulant gestartet werden sollte. Dabei gilt die Hauptsorge den potentiellen Nebenwirkungen, ventrikuläre Tachykardie inbegriffen. Mit Ausnahme der Studien über low-dose orales Amiodaron wurden nahezu alle Studien bei hospitalisierten Patienten gemacht.

β) Elektrische Kardioversion

Gleichstromkardioversion beinhaltet einen mit der Eigenaktivität des Herzens synchronisierten elektrischen Schock. Die Synchronisierung stellt sicher, dass die elektrische Stimulation nicht während der vulnerablen Phase des Herzzyklus auftritt. Der Erfolg einer elektrischen Kardioversion des VHF ist abhängig von der zu Grunde liegenden Herzerkrankung und der Stromdichte, die an der Vorhofmuskulatur freigesetzt wird. Letztere wiederum hängt ab von der Spannung der Defibrillator-Kondensatoren und der Ausgangswellenform. Die elektrische Kardioversion des Vorhofflimmerns erfolgt R-Zacken-getriggert extra- oder intrakardial mittels mono- oder biphasischer Stromimpulse ¹⁾. Abb. 14 zeigt eine Originalregistrierung während einer elektrischen Kardioversion.

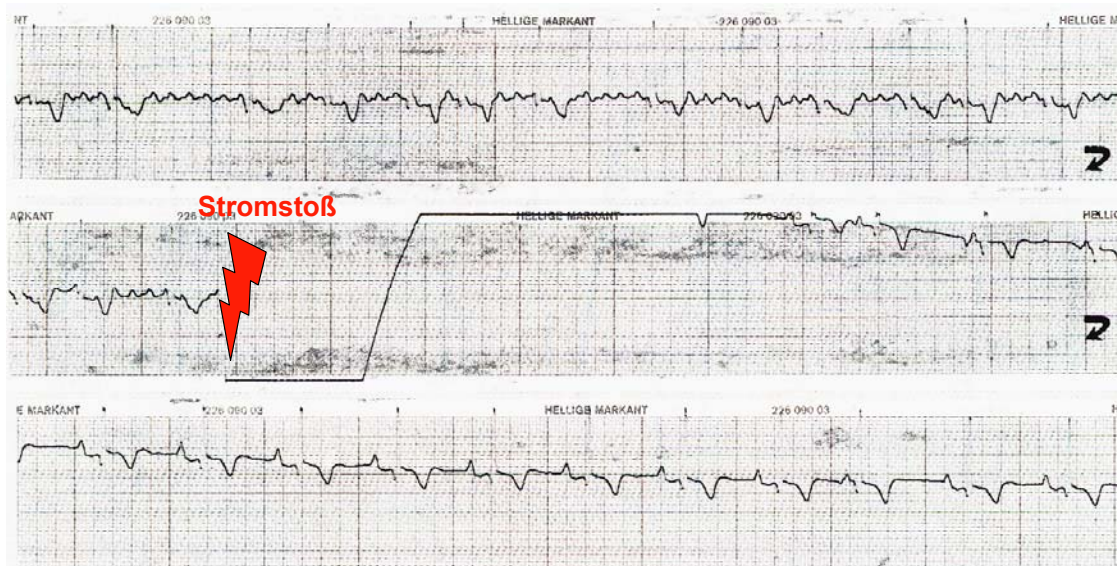


Abbildung 14: Überführung des VHF in Sinusrhythmus mittels elektrischer Kardioversion

¹⁾ Auch sogenannte „triphasische“ Stromformen sind (nicht ganz korrekt) in der Literatur beschrieben, womit jedoch lediglich 1½ Zyklen eines biphasischen Impulses gemeint sind.

ß1) Extrakardiale transthorakale Gleichstromkardioversion

Bei der extrakardialen transthorakalen Kardioversion ist der Behandlungserfolg zusätzlich abhängig von der Größe, Form [75] und Position [76] der Elektroden sowie der transthorakalen Impedanz, die, im Mittel bei 70 bis 80 Ω liegend, individuell Werte zwischen 30 Ω und 200 Ω annehmen kann [77, 78]. Übliche Defibrillatoren mit **monophasischer** Gleichstromapplikation arbeiten mit maximalen Energien von 360 J bei einer Spannung von etwa 1 bis 1,9 kV (maximal 7 kV) und einer Impulsdauer von 3 bis 4 ms (MDS = monophasic damped sine = monophasische gedämpfte Sinushalbwellen, sog. Edmark-Impuls) oder 22 ms MTE = monophasic truncated exponential (monophasischer Exponentialstumpf). Biphasische Stromformen kommen mit geringeren Energien aus [79, 80]. Hier sind 100 J meist ausreichend. Entscheidend für die kardiovertierende Wirkung des Elektroschocks ist nicht in erster Linie die vom Gerät abgegebene Energie, sondern vielmehr die am Erfolgsorgan einwirkende Stromdichte. Untersuchungsreihen zu einem Defibrillator mit biphasischer Schockabgabe zeigen, dass bei Patienten mit einer transthorakalen Impedanz von 75 Ω bei einem biphasischen Schock von 360 J etwa der gleiche Spitzenstrom fließt wie bei einem monophasischen Schock von 100 J [80], d.h. dass der Spitzenstrom eines Biphasenimpulses bei gleicher Energie um den Faktor 3,6 geringer ist als der eines Monophasenimpulses. Auch erzeugen die von verschiedenen Geräten abgegebenen Energiemengen selbst bei Einstellung derselben Energiestufe nicht zwangsläufig gleich starke Ströme. So kann bei einem 150 J-Schock des einen Gerätes ein höherer Spitzenstrom fließen als bei einem 200 J-Schock eines anderen Gerätes [79]. Sowohl der Faktor Zeit als auch die Stromstärke sind proportional der elektrischen Energie ($W = U \times I \times t$)¹⁾. Daraus folgt, dass bei gleicher Energieabgabe ($W = \text{const.}$) der Strom umgekehrt proportional der Zeitdauer seiner Einwirkung ist, also bei kürzerer Applikationsdauer höhere Spitzenströme erzeugt werden. Walker et al. untersuchten zu diesem Thema sechs verschiedene Defibrillatoren und fanden bestätigt, dass kürzer einwirkende Stromstöße derselben Energie eine höhere Effektivität der Defibrillation erbrachten [80]. Bezüglich der Elektrodenposition ist die anterior-posteriore der anterior-lateralen hinsichtlich des Kardioversionserfolges signifikant überlegen [76].

1) W = Energie; U = Spannung; I = Stromstärke; t = Zeit

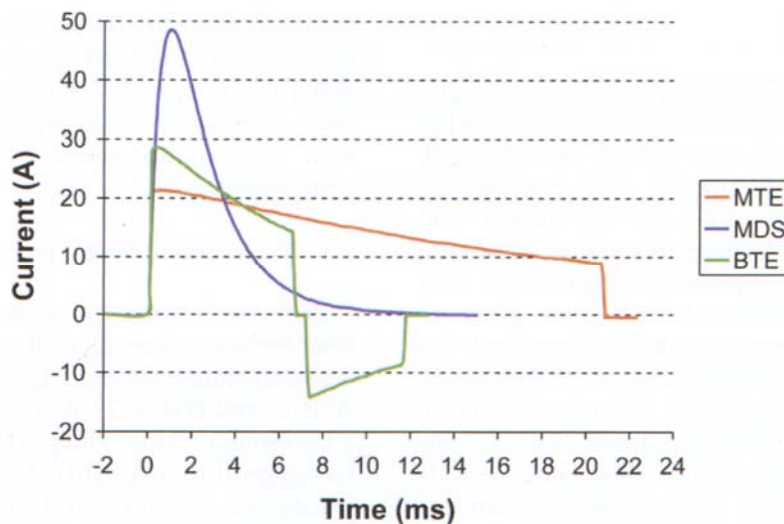


Abbildung 15: Gebräuchliche Stromimpulsformen bei der Kardioversion:

- MTE : abgeschnittene e-Funktion ¹⁾
- MDS : gedämpfte Sinushalbwellen ²⁾
- BTE : biphasisch abgeschnittene e-Funktion ³⁾

Die externe transthorakale Kardioversion wird am nüchternen und adäquat anästhesierten Patienten durchgeführt. Dabei werden kurzwirksame Anästhetika bevorzugt. Ein initialer Schock mit 100 Joule ist oft zu niedrig, so dass zur elektrischen Kardioversion des Vorhofflimmerns bei monophasischer Stromform eine anfängliche Energie von 200 Joule oder mehr empfohlen wird. Die Kardioversion von Patienten mit implantiertem Schrittmacher oder Defibrillator ist sicher, wenn entsprechende Vorkehrungen getroffen wurden: der implantierte Impulsgeber sollte kurz vor und nach der Kardioversion überprüft, die Elektroden für die externe Kardioversion möglichst weit weg vom implantierten Gerät und bevorzugt in der anterior-posterioren Konfiguration angelegt werden.

Die Risiken der elektrischen Kardioversion bestehen hauptsächlich in embolischen Ereignissen und kardialen Arrhythmien. Thromboembolische Ereignisse wurden bei 1 bis 7% der Patienten berichtet, die keine Antikoagulation vor der Kardioversion erhielten.

-
- 1) MTE = monophasic truncated exponential
 - 2) MDS = monophasic damped sine
 - 3) BTE = biphasic truncated exponential

Es können verschiedenartige kurzdauernde Arrhythmien auftreten, besonders ventrikuläre und supraventrikuläre Extrasystolen, Bradykardien und kurze Perioden von Sinusarrest. Ventrikuläre Tachykardien und Kammerflimmern können insbesondere bei Patienten mit Hypokaliämie oder Digitalisintoxikation entstehen. Eine kurze ventrikuläre Antwort auf das Vorhofflimmern in Abwesenheit von Medikamenten, die die AV-Überleitung verzögern, kann eine Überleitungsstörung anzeigen. Der Patient sollte vor der Kardioversion auch unter diesem Gesichtspunkt untersucht werden, um symptomatische Bradykardien zu vermeiden. Im Ekg kann nach Kardioversion eine vorübergehende ST-Strecken-Hebung erscheinen, und die Blutspiegel von Kreatinkinase-MB (CK-MB) können auch ohne anderweitige Zeichen einer Myokardschädigung ansteigen. Eine prophylaktische Medikation zur Vorbeugung des frühen Rückfalls in Vorhofflimmern sollte individuell erwogen werden. Sollte ein Rückfall auftreten, wird eine antiarrhythmische Therapie empfohlen in Verbindung mit dem zweiten Versuch [81].

Die R-Zackensynchronisation wird bei den meisten Geräten durch einen Lichtbalken an der Spitze der R-Zacke am Monitor des Schockgebers optisch angezeigt. Die korrekte Identifizierung der R-Zacke durch den Kardioverter ist zuvor zu überprüfen, um eine inadäquate Triggerung beispielsweise durch eine überhöhte T-Welle auszuschließen, die zu Kammerflimmern führen könnte. Die korrekte Synchronisation lässt sich überprüfen, indem ein niederenergetischer Schock von 5 Joule über die beiden in enger Nachbarschaft, aber vom Patienten entfernt gehaltenen Elektroden abgegeben wird. Die korrekte Synchronisation ist in einem mitgeschriebenen Ekg durch den elektrischen Artefakt zum Zeitpunkt der R-Zacke dokumentiert.

β2) Extrakardiale transthorakale Kardioversion nach Ibutilide

Die extrakardiale Kardioversion nach intravenöser Ibutilide-Infusion erfolgt nach denselben Prinzipien wie oben (Kap. 1.1.3 b β1) beschrieben. Ebenfalls gleich sind die Vorgaben für die Geräteeinstellungen. Der Unterschied zur „normalen“ transthorakalen Kardioversion besteht in der unmittelbar vor der Kardioversion applizierten Ibutilide-Lösung. Die Infusion allein bewirkt eine Kardioversion mit Aufrechterhaltung des Sinusrhythmus für die nächsten vier Stunden in etwa 45% der Fälle [82]. Unter zusätzlicher elektrischer transthorakaler Kardioversion wird die Erfolgsrate mit bis zu 100% angegeben [83], wobei nach Ibutilide die zur Kardioversion erforderliche elektrische Energie signifikant geringer als ohne entsprechende Vorbehandlung ist [83].

β3) Intrakardiale niederenergetische Kardioversion

Die Prinzipien der intrakardialen Kardioversion von Vorhofflimmern sind die gleichen wie die der bereits beschriebenen externen transthorakalen KV. In einem frühen Entwicklungsstadium wurde ein Verfahren angewandt, bei dem eine interne Defibrillationselektrode im rechten Vorhof mit einer externen herkömmlichen Kardioversionselektrode kombiniert wurde [84]. Nachteil dieser Methode war die Notwendigkeit hoher Schockenergien. Heutzutage wird die interne Vorhofkardioversion in der Regel mit speziellen, ausschließlich intrakardial platzierten Elektrodenkathetern praktiziert [85, 86]. Durch die intrakardiale Lage der Kardioversionselektroden wird die transthorakale Impedanz umgangen. Eine zur Terminierung des Vorhofflimmerns ausreichende intraatriale Stromdichte wird hierdurch schon mit Energiemengen ≤ 25 Joule erreicht. Bei Platzierung eines transvenös eingebrachten Katheters im anterolateralen rechten Vorhof und der zweiten Elektrode im tiefen Koronarvenensinus (Abb. 16) kann Vorhofflimmern mit mittleren Energiemengen ≤ 5 Joule effektiv terminiert werden [85]. Wesentlich ist die ausreichende Dimensionierung der elektrisch aktiven Oberfläche des Kardioversionskatheters, womit eine möglichst homogene intraatriale Stromdichte gewährleistet wird. Durch Verwendung von speziellen, biphasische Schockimpulse generierenden Kardioverttern konnte die Kardioversionsschwellenenergie weiter abgesenkt werden [86]. Die klinische Erfahrung mit dieser seinerzeit neuen Methode hat jedoch gezeigt, daß die interne Applikation selbst sehr niedriger Energiemengen vom Patienten als unangenehm oder sogar schmerzhaft empfunden wird. Aus diesem Grunde wird vor Durchführung einer intrakardialen Kardioversion eine Sedierung des Patienten empfohlen.

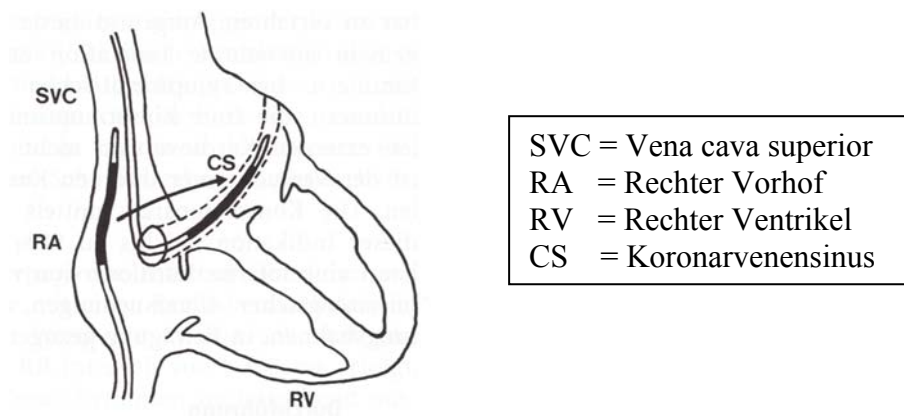


Abbildung 16: Elektrodenkonfiguration zur internen Kardioversion von VHF

Nachteil der intrakardialen Kardioversion ist die Invasivität des Verfahrens, die einen Rechtsherzkathetermessplatz mit der Möglichkeit zur Röntgendurchleuchtung erfordert. Hinzu kommen kostenintensive Kathetermaterialien und ein im Vergleich zur externen Kardioversion erheblich höherer Zeitaufwand. Bezüglich der akuten Konversionsrate von chronischem Vorhofflimmern scheint die interne der externen Kardioversion überlegen zu sein, im weiteren Verlauf ergeben sich bezüglich der Rezidivrate jedoch keine Unterschiede [87]. Für die Vorbereitung der Antikoagulation und eine etwaige Begleitmedikation gelten hingegen die gleichen Empfehlungen wie für die externe konventionelle Kardioversion. In der Regel werden zwei spezielle Defibrillationselektroden benötigt, doch gibt es ein neu entwickeltes, auf einem Einschwemmkatheter angebrachtes Einzelelektrodensystem, das eine einfachere Platzierung erlaubt [88]. Bei Verwendung dieses Systems liegt die distale Schockelektrode in der Pulmonalarterie und die proximale Schockelektrode im rechten Vorhof. Hierbei ist eine effektive Vorhofkardioversion bei allerdings etwas höheren Energiemengen als bei der ausschließlich intrakardialen Sondenkonfiguration möglich [88]. Die eingebrachten Katheter werden an einen speziellen externen Defibrillator oder mittels eines Verbindungsstücks an ein herkömmliches Aggregat angeschlossen. Zur Schocksynchronisation wird entweder die R-Zacke des Oberflächen-Ekg's oder das Signal einer im rechten Ventrikel platzierten Elektrode verwendet. Da nach interner Schockabgabe nicht selten längere Pausen oder relevante Bradykardien beschrieben sind, muß immer die Möglichkeit einer temporären Ventrikelstimulation gewährleistet sein.

Der klinische Erfolg der internen Kardioversion wird wesentlich durch die frühe Rezidivrate limitiert. Die Inzidenzrate eines sehr frühen, d.h. innerhalb einer Minute auftretenden Vorhofflimmerrezidivs nach primär erfolgreicher Konversion wird mit 13 bis 36% angegeben [89-91]. Eine frühe Reinitiation des VHF konnte in den meisten Fällen verhindert werden, wenn vor erneuter Schockabgabe ein Antiarrhythmikum injiziert wurde [89, 91].

Bezüglich der Nachbeobachtung und der Weiterbehandlung mit Antiarrhythmika und Antikoagulantien nach interner Kardioversion von VHF gelten die gleichen Empfehlungen wie bei der konventionellen externen Kardioversion.

1.1.3 c) Sonstige Therapieverfahren

Der Vollständigkeit halber seien hier noch Operationsverfahren unter Einsatz der extrakorporalen Zirkulation erwähnt. Bei der von Cox und Mitarbeitern entwickelten Maze-Operation [92], die in mehreren Entwicklungsstufen und Modifikationen veröffentlicht wurde, wird der Sinusknotenerregung durch aufwändige Schnittführungen ähnlich einem Irrgarten eine definierte Ausbreitungsrichtung aufgezwungen. Andere elektrisch isolierende Operationsverfahren haben nur noch historische Bedeutung. Ein anderer chirurgischer Ansatz ist die Ligatur des linken Herzhohrs bei nachgewiesenem Thrombus zur Verhinderung thromboembolischer Komplikationen [93]. Bei dem von Sievert entwickelten Plaato-Verfahren¹⁾ wird ein entfaltbarer, kunststoffüberzogener Ballon aus Metallgeflecht über einen Katheter via Leistenarterie und Aorta in das linke Herzhorn vorgeschoben und dort nach Entfaltung dauerhaft positioniert.

¹⁾ Plaato = Percutaneous left atrial appendage occlusion

1.2 Hypothese

Die transthorakale hochenergetische monophasische Kardioversion nach intravenöser Applikation von Ibutilide hat eine vergleichbar hohe Erfolgsrate wie die niederenergetische interne biphasische Kardioversion.

1.3 Ziel der Untersuchung

Ziel der Untersuchung ist die Prüfung der hier formulierten Hypothese. In der Abteilung Elektrophysiologie der Medizinischen Klinik I der Universität Giessen wurden seit 1999 beide in Kapitel 1.1 genannten Verfahren praktiziert. Eine Überlegenheit der einen über die andere Methode war weder im Sofort- noch im Langzeiterfolg unmittelbar erkennbar.

1.4 Studiendesign

Die Studie beobachtet Kardioversionen in einem Zeitraum von fünf Jahren. Methoden der statistischen Datenanalyse unter Zugrundelegung in der Wissenschaft üblicher Signifikanzniveaus sowie die Zeit-Ereignis-Analyse nach Kaplan-Meier kommen zum Einsatz (Beschreibung in Kapitel 2).

2. Methodik

Zur Prüfung der oben genannten Hypothese wurden die Behandlungsergebnisse von 430 fortlaufend untersuchten Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern herangezogen, bei denen in den Jahren 1999 bis 2003 erstmalig eine elektrische Kardioversion in der kardiologischen Abteilung der Medizinischen Klinik I der Justus-Liebig-Universität Gießen vorgenommen wurde. Alle Patienten wurden mindestens 24 Stunden vor der Prozedur über Methodik und Behandlungsrisiken aufgeklärt. Sie erklärten sich per Unterschrift einverstanden mit der extra- und intrakardialen Kardioversion, der Sedierung bzw. Kurznarkose, wie unten beschrieben, sowie der Gabe von Antiarrhythmika, insbesondere Ibutilide. Alle Patienten waren vor der Kardioversion mindestens vier Wochen lang mit Phenprocoumon effektiv und dokumentiert antikoaguliert worden ($\text{INR} \geq 2,0$). Nach der Kardioversionsprozedur wurden die Patienten weiterhin für mindestens sechs Monate mit einem Ziel-INR-Wert zwischen 2,0 und 3,0 antikoaguliert. Alle Patienten erhielten nach der Kardioversion ein Antiarrhythmikum der Klassen I, II oder III, abhängig von der antiarrhythmischen Vormedikation. Erstrangig gegeben wurde ein β -Blocker, meist Metoprolol, zweitrangig ein Klasse I-Antiarrhythmikum, meist Propafenon und letztrangig ein Klasse III-Antiarrhythmikum (Amiodaron oder Sotalol). War ein Patient schon vor der Kardioversion medikamentös antiarrhythmisch behandelt worden, erfolgte die Umstellung auf ein Antiarrhythmikum des nächst höheren Ranges. Ausgeschlossen aus der Studie waren Patienten mit Myokardinfarkt in den letzten sieben Tagen, Patienten mit Herzinsuffizienz der Klasse NYHA IV, Patienten mit unbehandelter Hyperthyreose, Patienten ohne ausreichende Antikoagulation, Schwangere und jüngere als 18 Jahre. Alle Patienten wurden körperlich untersucht sowie der aktuelle INR-Wert und die echokardiographischen Parameter, insbesondere die linksventrikuläre Auswurfraction und der linksatriale Vorhofdurchmesser, unmittelbar vor der Untersuchung bestimmt.

Die **externe transthorakale Kardioversion** bzw. der Versuch derselben erfolgten nach einem definierten Studienprotokoll in milder Sedierung mit 1-3 mg Midazolam i.v. und 8-20 mg Etomidate i.v. Zur Anwendung kamen Monophasenimpulse (gedämpfte Sinushalbwelle = MDS) einer Dauer von fünf Millisekunden (Abb. 17), erzeugt vom Lifepak 9 (Medtronic Physio Control, Redmond WA, USA), einer integrierten Einheit zur Defibrillation, Kardioversion und Schrittmacherbehandlung mit gleichzeitigem Monitoring. Die Position der Elektroden war standardmäßig in der rechten Infraclavicular- und linken Skapularregion. Die vom Gerät abgegebene Energie betrug beim ersten Versuch jeweils

200 J, im Falle der Unwirksamkeit gefolgt von höchstens zwei mal 360 J. Konnte nach drei Stromstößen keine effektive Kardioversion erzielt werden, wurde der Versuch zunächst abgebrochen, so dass je Patient in der Summe niemals mehr als 920 J appliziert wurden.



Abbildung 17: Defibrillator-Gleichstromausgangswellenform bei Energie 360 J und Last von 50 Ω (Lifepak 9)

Im Anschluß an die Kardioversion wurden alle Patienten kontinuierlich über vier Stunden am Ekg-Monitor überwacht. Ambulante Ekg-Aufzeichnungen mit 12 Standardableitungen erfolgten einen Tag, eine Woche und sechs Monate nach Kardioversion.

War die externe transthorakale Gleichstromdefibrillation auch beim dritten Versuch, also nach einer Gesamtenergieapplikation von 920 J nicht erfolgreich (Gr. 2), wurden die Patienten, randomisiert in zwei Gruppen, nach einem Zeitintervall von mindestens vier Wochen einer erneuten elektrischen Kardioversion zugeführt („sekundäre Kardioversion“). In der einen Untergruppe (Gr. 2.1) wurde wiederum die externe transthorakale Prozedur angewandt, jedoch im Unterschied zum ersten Mal unmittelbar nach einer Vorbehandlung mit einer 1 mg-ibutilide-Infusionslösung intravenös über 10 Minuten. Die Patienten der anderen Untergruppe (Gr. 2.2) wurden mittels **interner niederenergetischer Kardioversion** behandelt. Für die interne Kardioversion diente als Kardioversionskatheter ein in Lokalanästhesie unter Durchleuchtung über die rechte Vena cubitalis eingeführter Multi-Pass-Katheter (Alert® 110 cm lang, 5,5 F Durchmesser), der mit Ring-Elektroden („coils“) und einem Ballon ähnlich dem Swan-Ganz-Katheter [94] versehen ist. Die Anordnung besteht aus 14 ringförmig angeordneten Elektroden, sechs in proximaler und sechs in distaler Anordnung, sowie zwei für atriale und ventrikuläre Wahrnehmung (Sensing) und Stimulation (Back-up-Pacing). Die distale Elektrodenanordnung und die Ballonspitze

wurden in den proximalen Teil der linken Pulmonalarterie eingeschwenkt und ggf. mit dem Ballon fixiert. Die proximale Elektrodenanordnung wurde in möglichst engen Kontakt mit der Wandung im hohen rechten Vorhof gebracht, um den Übergangswiderstand zwischen Elektroden und Gewebe zu minimieren [95]. Das bei der Kardioversion erzeugte elektrische Feld erfasst durch die beschriebene Anordnung der Elektroden auch den linken Vorhof, so dass eine Defibrillation auch linksatrial ohne eine direkte Sondierung des linken Vorhofs wirksam ist (Abb. 18).

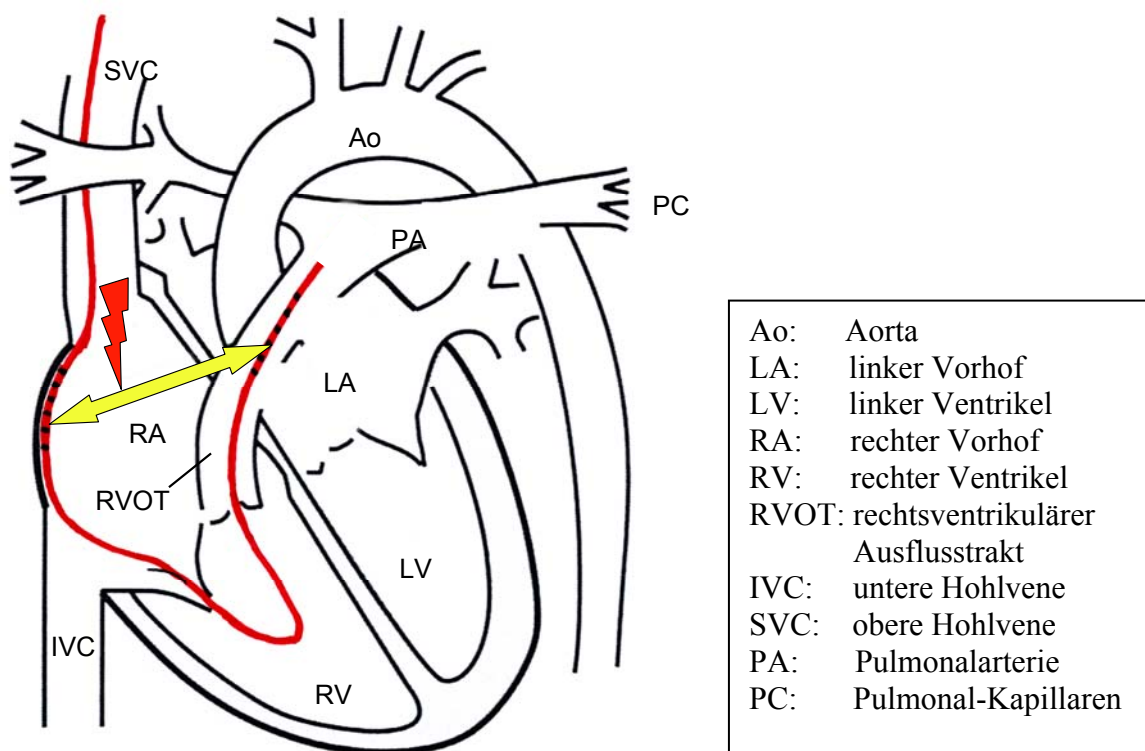


Abbildung 18: Interne Defibrillation mit dem Alert®-Katheter (rot eingezeichnet). Der gelbe Doppelpfeil verdeutlicht schematisch den Stromverlauf des biphasischen Impulses zwischen den Elektroden im rechten Vorhof und der A. pulmonalis.

Angeschlossen war dieser Katheter an das Kardio-Elektrophysiologiegerät Ventritex HVS-02 (Ventritex, Sunnyvale, Kalifornien, jetzt St. Jude Medical), ein Kombinationsgerät, das einen internen Gleichspannungs-Kardioverter/Defibrillator, einen programmierbaren Stimulator und einen Kardiostimulationsanalysator in einem Gehäuse vereinigt. Die

Kardioverterkomponente erlaubt die Applikation R-Zacken-getriggter biphasischer Stromstöße (tilt pulses) mit abgeschnittener exponentieller Wellenform (BTE) und einer Abgabeenergie bis 15 J im Niedrigenergiebereich. Die Kardioversion erfolgte unter milder Sedierung mit intravenösem Alfentanil (Median = 0,9 mg, Bereich 0,2 bis 1,6 mg) und Diazepam (Median = 8 mg, Bereich 3 bis 13 mg), alternativ wurde titrierend eine intravenöse Infusion mit Propofol appliziert. Die Stromstöße wurden entsprechend einem ansteigenden Protokoll gegeben, angefangen mit 7,5 J in Schritten zu 2,5 J, bis Sinusrhythmus eintrat oder das Maximum von 15 J erreicht war (7,5-10-12,5-15 J).

Das folgende Organigramm verdeutlicht den Studienablauf.

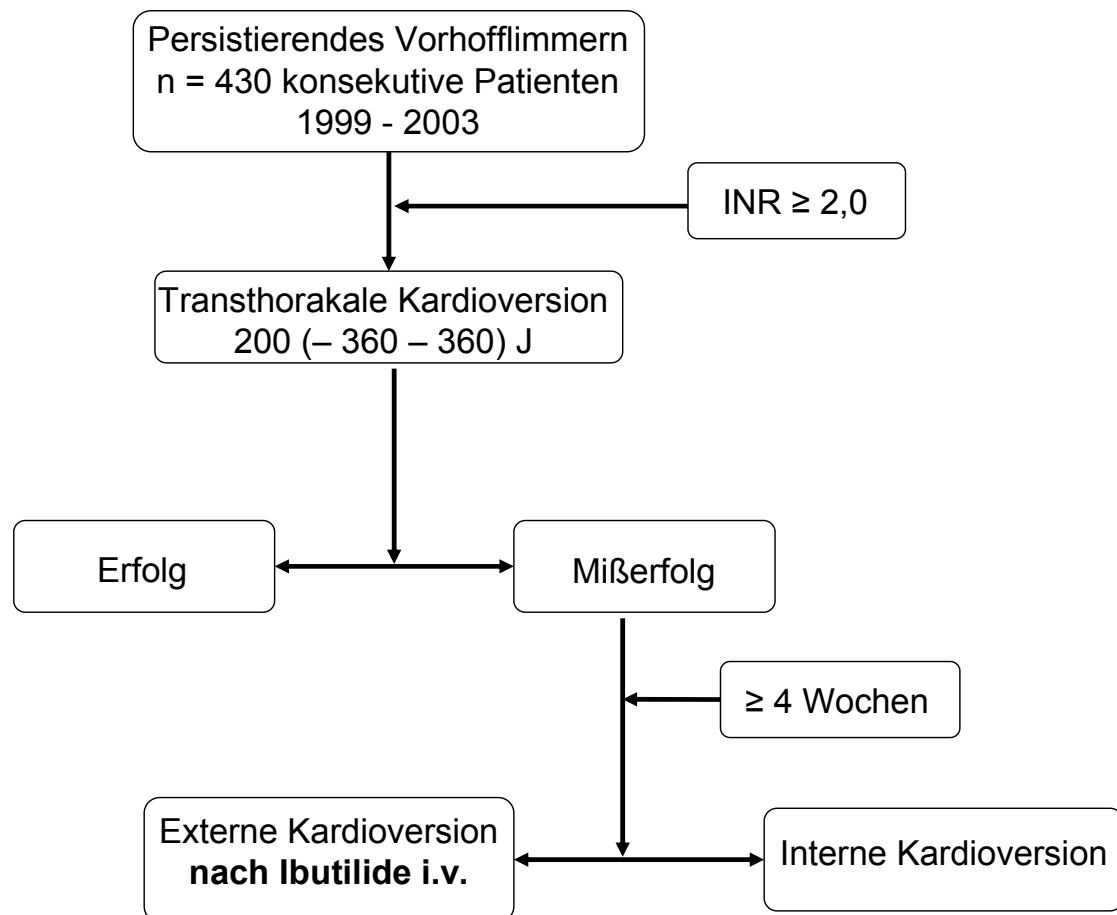


Abbildung 19: Organigramm der vorliegenden Studie

Die **statistische Datenanalyse**, Datenerfassung und graphische Darstellung der Ergebnisse erfolgte mit Hilfe des Programms „Statistical Package for Social Sciences“ (SPSS für Windows, Version 10.0) der Fa. SRSS Inc., Chicago, Illinois, USA.

Die Daten wurden zunächst mittels des Kolmogorov-Smirnov-Tests auf Vorliegen einer Normalverteilung untersucht. Bei normal verteilten Daten erfolgten die Mittelwertvergleiche anhand des Student-T-Tests für unverbundene Stichproben, bei nicht normal verteilten mittels des U-Tests nach Mann-Whitney.

Häufigkeiten wurden als Histogramme gezeigt, Unterschiede mittels Chi-Quadrat-Test oder exaktem Test nach Fisher untersucht.

Die Rezidivanalyse nach Kardioversion, d.h. die Ermittlung des zeitlichen Verlaufs des Wiederauftretens von Vorhofflimmern, erfolgte tabellarisch und graphisch mittels sogenannter „Überlebenskurven“ nach der Kaplan-Meier-Methode. Die Prüfung auf signifikante Unterschiede im Kurvenverlauf erfolgte durch den LogRank-Test.

Kriterium für die Beibehaltung bzw. Ablehnung der jeweiligen Hypothese (Nullhypothese H_0 oder Alternativhypothese H_1) ist die berechnete Wahrscheinlichkeit für den Fehler 1. Art (p), die im Ergebnisteil jeweils angegeben wird.

Die graphische Darstellung von 2 oder mehr Mittelwerten erfolgte mittels sogenannter Boxplots, die in einer Box den Median als waagerechten Balken sowie das zweite und dritte Quartil, darüber hinaus ober- und unterhalb der Box die Spannweite zeigen; dadurch wird eine verteilungsunabhängige Mittelwert- und Streuungsdarstellung ermöglicht.

3. Ergebnisse

3.1 Gesamtkollektiv und Gruppen

Die Einschlusskriterien für vorliegende prospektive Studie erfüllten 430 Patienten, die sich in den Jahren 1999 bis 2003 erstmalig einer elektrischen Kardioversion wegen persistierenden Vorhofflimmerns unterzogen hatten. Ihr mittleres Lebensalter betrug $64,8 \pm 10,5$ Jahre (34 bis 91 Jahre). Abb. 20 zeigt die Verteilung der Altersklassen im Gesamtkollektiv. Von allen Patienten litten 54% (n=232) an einer KHK, definiert als mindestens 50%ige Stenose mindestens eines großen Koronargefäßes, 20,9 % (n=90) an arterieller Hypertonie, 7,9 % (n=34) an einem Mitralklappenverschluss und 6,0 % (n=26) an einer Kardiomyopathie (Tab. 6 und Abb. 21). Weitere Begleiterkrankungen sind ebenfalls der Abb. 21 zu entnehmen. Das Vorhofflimmern bestand im Mittel (Median) 5,3 Monate (1,0 bis 9,4 Monate). Der INR betrug im Mittel $2,8 \pm 0,6$ (2,0 bis 6,0) (Tab. 6).

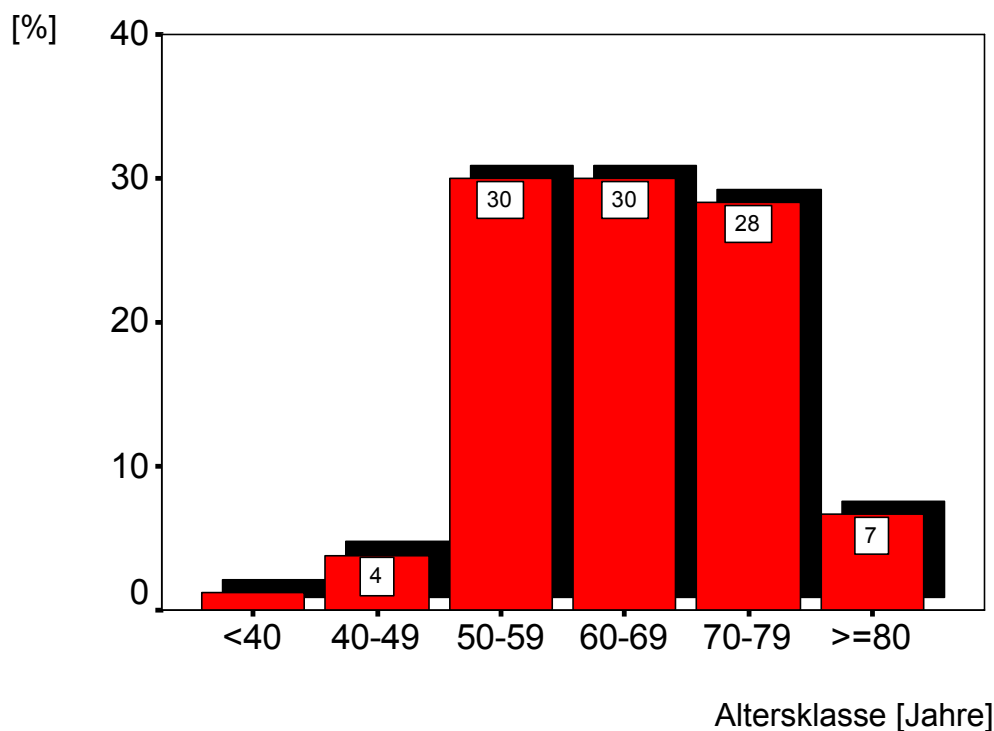


Abbildung 20: Prozentuale Verteilung der Altersklassen im Gesamtkollektiv (N_{ges} = 430)

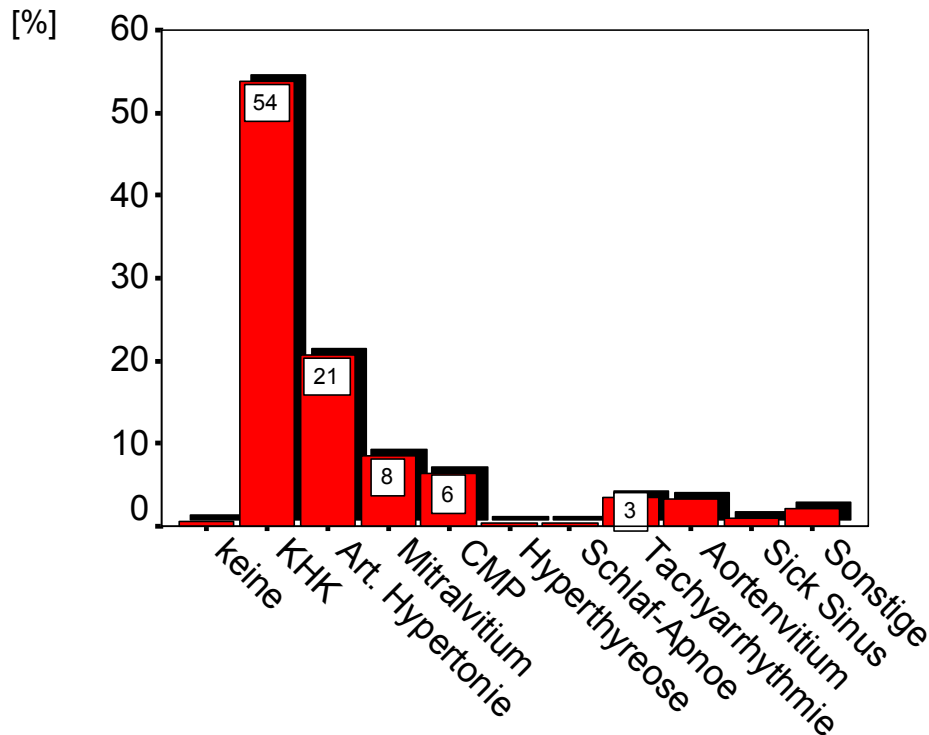


Abbildung 21: Begleiterkrankungen im Gesamtkollektiv

Im Gesamtkollektiv ($N_{\text{ges}} = 430$) konnten 90,2% ($n=388$) mit einer mittleren kumulierten Energie von $257,3 \pm 93,8$ Ws primär erfolgreich kardiovertiert werden, während bei 9,8% ($n=42$) trotz maximaler kumulierter Energie von 920 Ws dieser Versuch fehlschlug. Das mittlere Lebensalter war im Vergleich der beiden Gruppen hochsignifikant unterschiedlich mit einem Mittelwert von $65,7 \pm 10,5$ Jahren in der Gruppe mit primär erfolgreicher Kardioversion ($KV1^{(+)}$) und einem von $56,9 \pm 8,5$ Jahren in der Gruppe mit primärem Kardioversions-Mißerfolg ($KV1^{(-)}$). Die Häufigkeit der KHK unterschied sich nicht in den genannten Gruppen (53,9 vs 54,8 %). Der echokardiographisch ermittelte Vorhofdurchmesser lag in der $KV1^{(+)}$ im Mittel bei $43,3 \pm 7,0$ mm und in der $KV1^{(-)}$ bei $53,3 \pm 9,2$ mm, was einem hochsignifikanten Unterschied entsprach. Die echokardiographisch ermittelte linksventrikuläre Auswurfraction (LVEF) betrug ohne signifikanten Unterschied in $KV1^{(+)}$ $47,2 \pm 10,7$ % und in $KV1^{(-)}$ $43,9 \pm 12,2$ %. Der zum Kardioversionstermin gemessene INR-Wert lag in $KV1^{(+)}$ bei $2,9 \pm 0,6$ und in $KV1^{(-)}$ bei $2,7 \pm 0,7$ (n.s.). Die kumulierte Kardioversionsenergie betrug $257,3 \pm 93,8$ Ws in $KV1^{(+)}$ und $920,0 \pm 0,0$ Ws in $KV1^{(-)}$. Der Unterschied war hochsignifikant. Schwerwiegende Nebenwirkungen der Behandlung (Tod, Apoplex, TIA oder Blutung) traten in keiner der Gruppen auf (Tab. 6).

Tabelle 6: Übersicht über die Ergebnisse vor und nach der ersten Kardioversion (KV1)

	Alle Patienten	Primäre ECV: Erfolg (KV1⁽⁺⁾)	Primäre ECV: Mißerfolg (KV1⁽⁻⁾)	p – Wert (U – Test)
N =	430 (100 %)	388 (90,2 %)	42 (9,8 %)	-----
Alter [J]	64,8 ± 10,5	65,7 ± 10,5	56,9 ± 8,5	< 0,001
KHK [n / %]	232 (54,0 %)	209 (53,9 %)	23 (54,8 %)	1,00
LA [mm]	45,6 ± 7,6	43,3 ± 7,0	53,3 ± 9,2	0,003
LVEF [%]	46,9 ± 10,9	47,2 ± 10,7	43,9 ± 12,2	0,13
INR	2,8 ± 0,6	2,9 ± 0,6	2,7 ± 0,7	0,07
W_{ges} primär [J]	321,3 ± 261,7	257,3 ± 93,8	920,0 ± 0,0	< 0,001
Schwere NW	0	0	0	-----

Oral antiarrhythmisch vorbehandelt waren am Tag der Kardioversion 26 von 430 Patienten (6,0 %) (Tab. 7), davon 23 Patienten (5,9 %) in KV1⁽⁺⁾ und 3 Patienten (7,1 %) in KV1⁽⁻⁾. Der Unterschied in der Häufigkeit der antiarrhythmischen Vorbehandlung ist statistisch nicht signifikant. Eine Übersicht über die Häufigkeiten der einzelnen Antiarrhythmika gibt Tab. 7.

Tabelle 7: Orale antiarrhythmische Medikation zum 1. Kardioversionstermin

AA / n =	Primäre ECV: Erfolg (KV1⁽⁺⁾) (n = 388)	Primäre ECV: Mißerfolg (KV1⁽⁻⁾) (n = 42)	p - Wert
	23 (5,9 %)	3 (7,1 %)	0,395
Sotalol	9 (2,3 %)	1 (2,4 %)	1,000
Metoprolol	6 (1,5 %)	0 (0,0 %)	1,000
Amiodaron	7 (1,8 %)	1 (2,4 %)	1,000
Verapamil	1 (0,3 %)	1 (2,4 %)	1,000

Die Patienten mit erfolglosem ersten Kardioversionsversuch (ECV1⁽⁻⁾) wurden je zur Hälfte der erneuten transthorakalen Kardioversion nach Ibutilide-Applikation (ECV2) oder der intrakardialen Kardioversion mittels Alert[®]-Katheters zugeführt (ICV) (je n=21 entsprechend je 4,9% des Gesamtkollektivs) (Abb. 22 und Tab. 8 und 9).

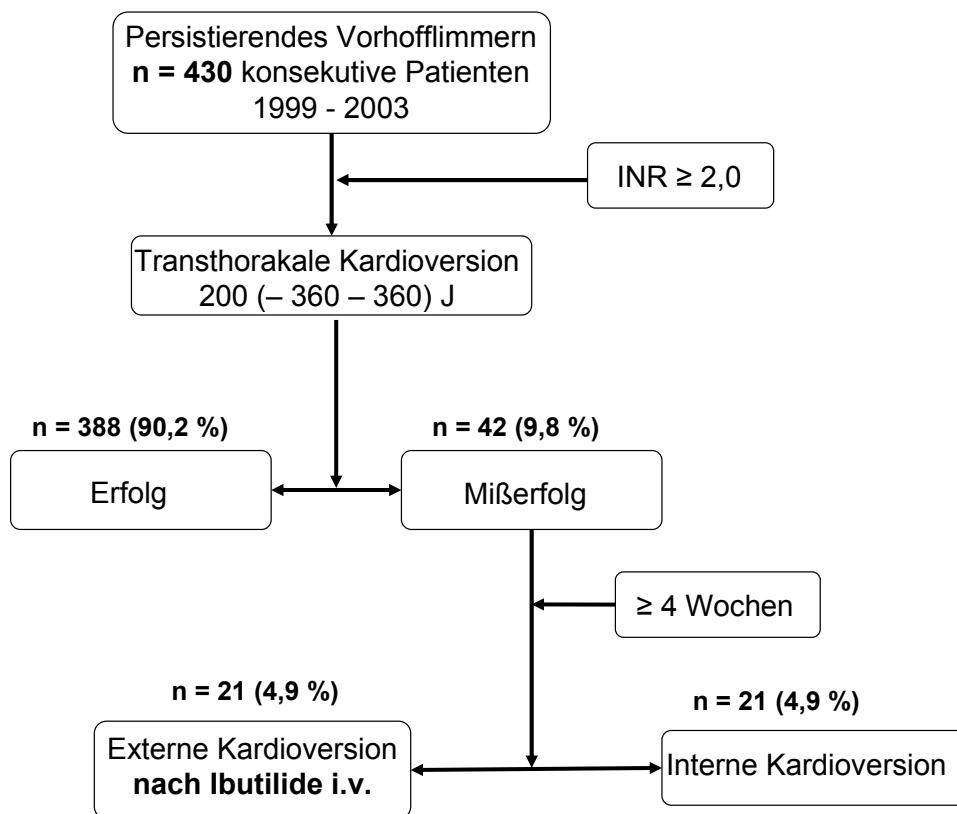


Abbildung 22: Ergebnisse der primären Kardioversion und Gruppenbesetzung

Die sekundäre Kardioversion nach mindestens vier Wochen Zeitabstand zur primären war in beiden Gruppen mit 18 von 21 Fällen (85,7%) exakt gleich häufig erfolgreich und mit je 3 von 21 Fällen (14,3%) ebenfalls gleich häufig erfolglos, so dass sich bezüglich der unmittelbaren Erfolgsquote der Kardioversion zwischen beiden Verfahren kein Unterschied ergab (Tab. 8 und 9, Abb. 22).

Tabelle 8: Kardioversionsergebnis bei den Patienten mit ECV nach Ibutilide-Infusion

	Ibu + ECV: Alle (ECV2)	Ibu + ECV: Erfolg (ECV2⁽⁺⁾)	Ibu + ECV: Mißerfolg (ECV2⁽⁻⁾)
n =	21	18	3
% von N _{ges} = 430	4,9	4,2	0,7
% von ECV2	100	85,7	14,3

Tabelle 9: Kardioversionsergebnis bei den Patienten mit ICV

	ICV: Alle	ICV: Erfolg (ICV⁽⁺⁾)	ICV: Mißerfolg (ICV⁽⁻⁾)
n =	21	18	3
% von N _{ges} = 430	4,9	4,2	0,7
% von ICV	100	85,7	14,3

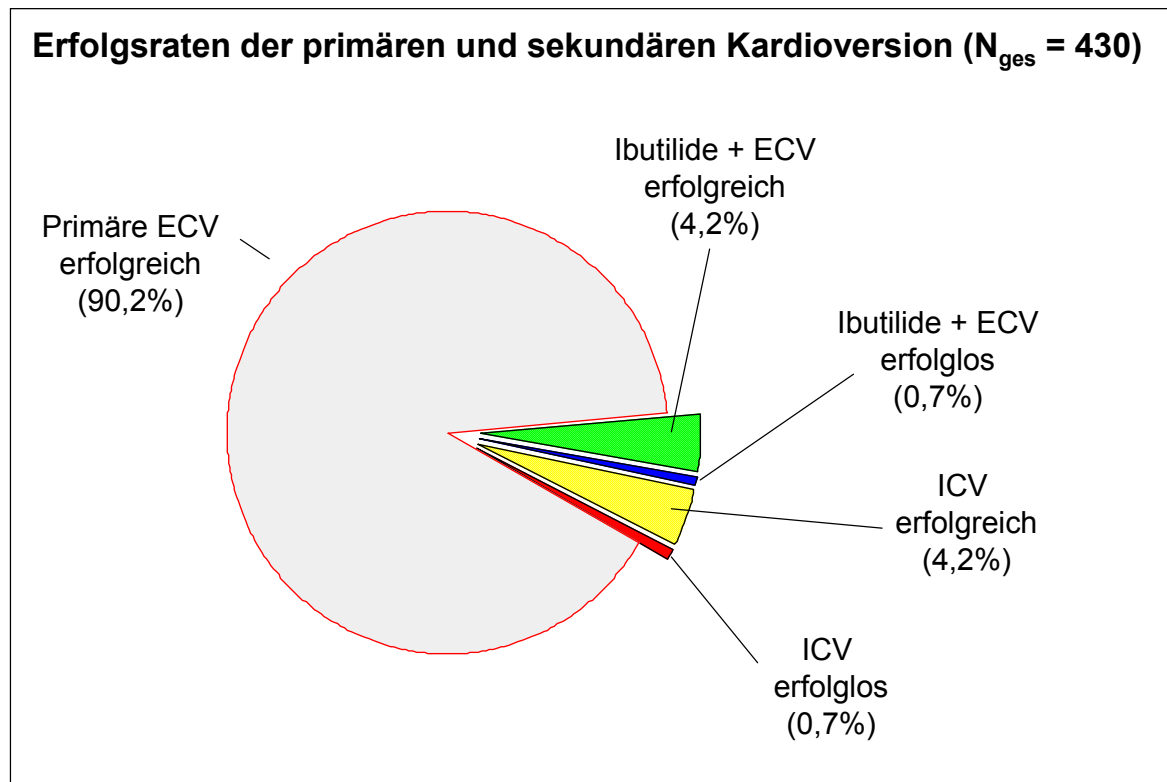


Abbildung 23: Ergebnisse der primären und sekundären Kardioversionsversuche.

Die Prozentangaben beziehen sich auf das Gesamtkollektiv

3.2 Ergebnisse der Gruppen mit ICV und ECV nach Ibutilide

Die 42 Patienten, die primär nicht erfolgreich zu kardiovertieren waren, wurden nach einem Zeitintervall von mindestens vier Wochen als Zweitintervention entweder einer erneuten hochenergetischen transthorakalen Kardioversion nach Ibutilide-Infusion (Gruppe ECV2, $n=21$) oder einer intrakardialen niederenergetischen KV mittels Alert[®]-Katheters (Gruppe ICV, $n=21$) unterzogen (Abb. 22, Tab. 8-10).

Das mittlere Patientenalter betrug in der Gruppe ECV2 $57,6 \pm 9,8$ Jahre, in der Gruppe ICV $56,2 \pm 7,1$ Jahre. Der Altersunterschied liegt im Zufallsbereich (Abb. 24).

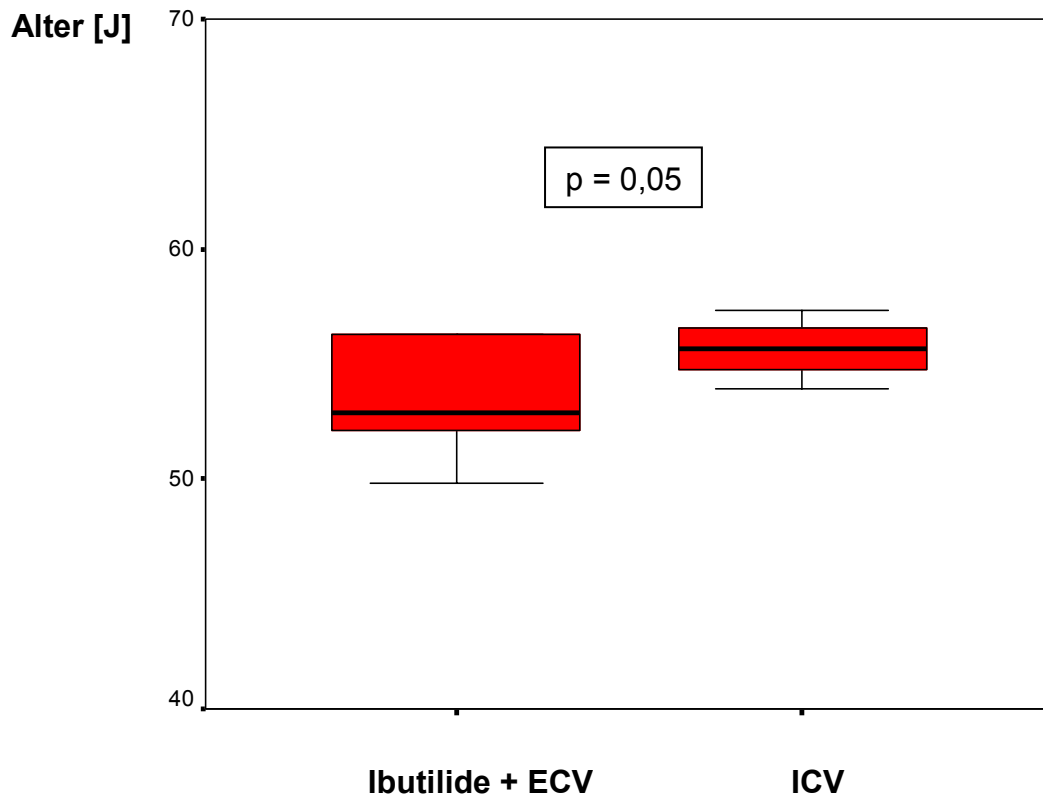


Abbildung 24: Mittleres Patientenalter in den Gruppen ECV2 und ICV ¹⁾

Der echokardiographisch gemessene Vorhofdurchmesser betrug $53,0 \pm 8,7$ mm in der Gruppe ECV2 und $53,6 \pm 10,2$ mm in der Gruppe ICV (n.s.) (Abb. 25, Tab. 10).

An einer signifikanten KHK litten 12 Patienten (57,1 %) in der Gruppe ECV2 und 11 Patienten (52,4 %) in der Gruppe ICV (n.s.).

¹⁾ zur Ergebnisdarstellung mittels sog. Boxplots vgl. S. 47

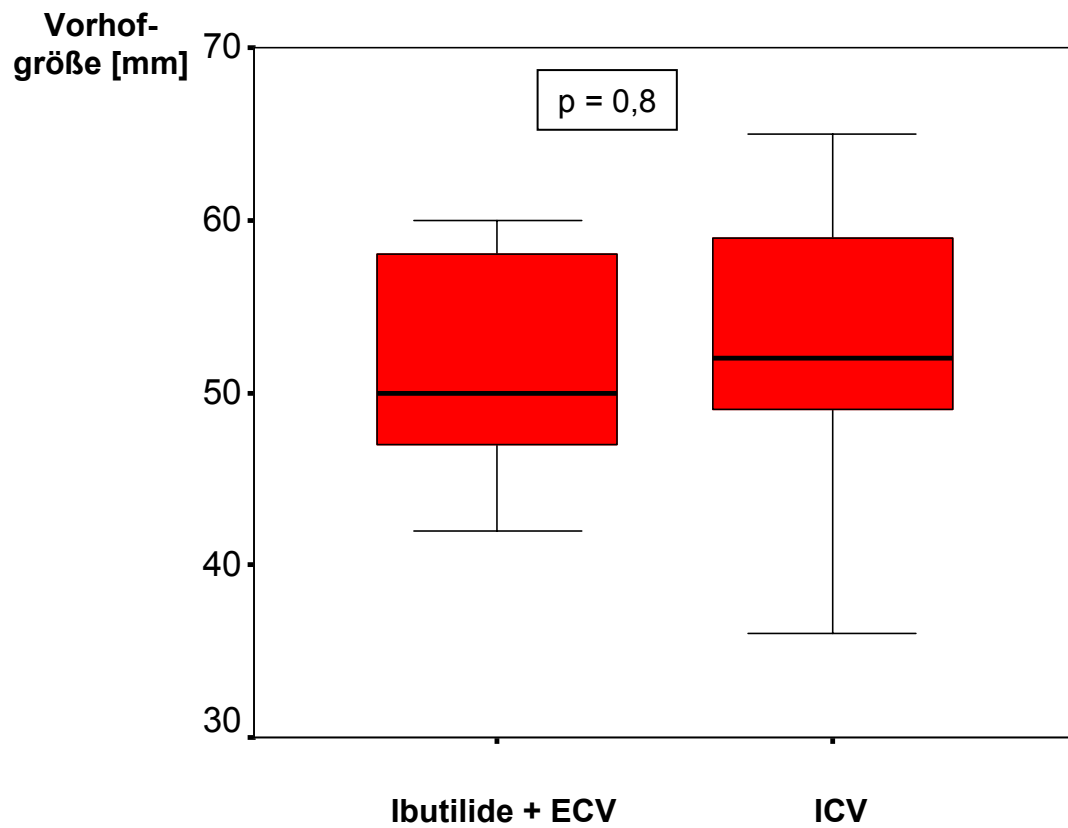


Abbildung 25: Mittlere Vorhofgröße in den Gruppen ECV2 und ICV

Die echokardiographisch ermittelte linksventrikuläre Auswurf fraktion (LVEF) betrug $42,6 \pm 12,7$ % in der Gruppe ECV2 und $45,4 \pm 11,8$ % in der Gruppe ICV (n.s.) (Abb. 26, Tab. 10).

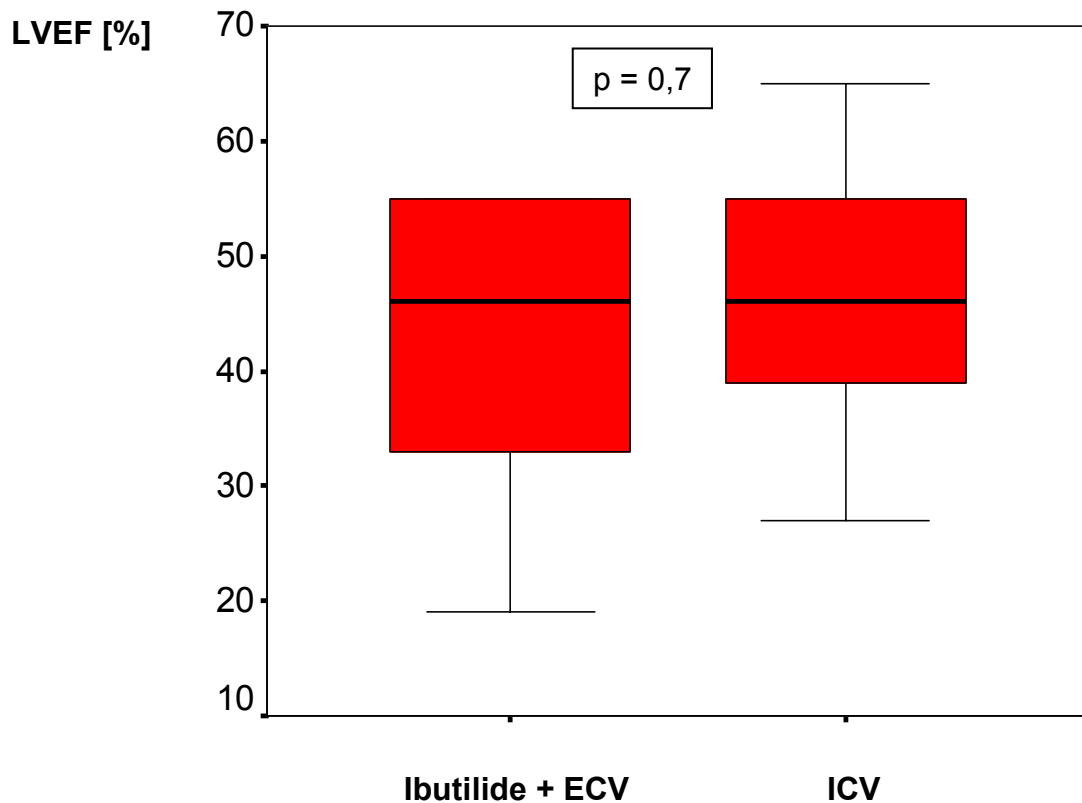


Abbildung 26: Linksventrikuläre Auswurffrac tion in den Gruppen ECV2 und ICV

Der am Kardioversionstermin gemessene INR-Wert lag in der Gruppe ECV2 bei $2,9 \pm 0,8$ und in der Gruppe ICV bei $2,5 \pm 0,4$ ($p = 0,03$).

Die transthorakal zugeführte Kardioversionsenergie betrug in der Gruppe ECV2 beim ersten (erfolglosen) Versuch 920 Ws entsprechend der vereinbarten Maximaldosis bis zum Abbruch und beim zweiten Versuch nach Applikation von Ibutilide $273,9 \pm 83,0$ Ws. Der Unterschied ist statistisch hoch signifikant ($p < 0,001$). Zwischen den Gruppen ECV2 und ICV ist der Unterschied in der applizierten Energie ebenfalls hoch signifikant, hier jedoch methodenbedingt (Tab. 10).

Die Prozedurdauer bei der ECV nach Ibutilide (ECV2) betrug $25,4 \pm 6,7$ min und bei der ICV $82,7 \pm 30,0$ min. Der Unterschied ist hochsignifikant ($p < 0,001$) (Abb. 27, Tab. 10).

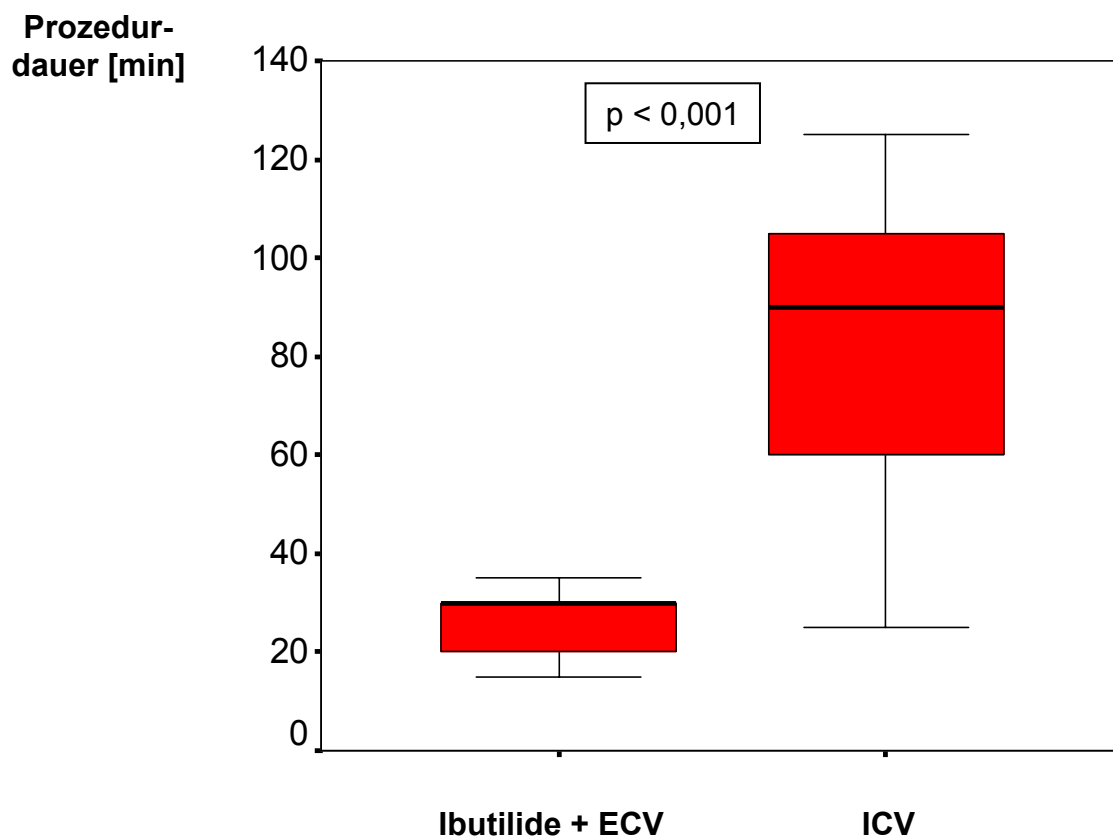


Abbildung 27: Mittlere Prozedurdauer in den Gruppen ECV2 und ICV

Tabelle 10: Ergebnisse der Gruppen mit Ibutilide + ECV und ICV

	Externe KV + Ibu (ECV2)	Interne KV (ICV)	p – Wert (U – Test)
N =	21	21	-----
Alter [Jahre]	57,6 ± 9,8	56,2 ± 7,1	0,05
KHK [n / %]	12 (57,1)	11 (52,4)	1,000
LA [mm]	53,0 ± 8,7	53,6 ± 10,2	0,8
LVEF [%]	42,6 ± 12,7	45,4 ± 11,8	0,7
INR	2,9 ± 0,8	2,5 ± 0,4	0,03
W_{kum} sekundär [J]	273,9 ± 83,0	12,8 ± 7,2	< 0,001
Prozedurdauer [min]	25,4 ± 6,7	82,7 ± 30,0	< 0,001
Schwere NW [n]	0	0	-----

Schwerwiegende Nebenwirkungen der Kardioversion wurden in keinem Fall beobachtet (Tab. 10).

Die Rezidivquote des Rückfalls in Vorhofflimmern wurde anhand der Aufzeichnungen in den Ambulanzakten oder bei Fehlen entsprechender Einträge durch Anruf beim Hausarzt ermittelt. Von 30 der 36 sekundär erfolgreich kardiovertierten Patienten (83 %) konnten die entsprechenden Informationen gewonnen werden (Tab. 11). Davon betroffen waren 14 Patienten (78 %) der mit Ibutilide und ECV behandelten und 16 der intrakardial kardiovertierten Patienten (89 %). Ermittelt wurde die Rückfallrate in Vorhofflimmern über insgesamt 12 Monate nach der erfolgreichen sekundären Kardioversion jeweils zum Ende eines Monats (Tab. 12), woraus sich der treppenförmige Verlauf in den Kaplan-Meier-Kurven ergibt (Abb. 28). Der mittels LogRank-Test ermittelte Unterschied in den Kurvenverläufen ist statistisch nicht signifikant ($p = 0,7$), entsprechend einem nicht-signifikanten Unterschied der Rezidivquote.

Tabelle 11: Rückmeldungs- und Rezidivquote in den Gruppen ECV2 und ICV

Erfolgreich sekundär kardiovertierte Patienten (n = 36)			
	aus ECV2	aus ICV	Signifikanz
n / %	18 (100 %)	18 (100 %)	n.s.
Rückmeldung	14 (78 %)	16 (89 %)	n.s.
Rezidiv nach 1 Jahr	8 (57 %)	8 (59 %)	n.s.

Tabelle 12: Rezidive am Ende eines jeden Monats bis zum Ablauf eines Jahres nach der Kardioversion

Kumulierte Rezidive nach sekundärer Kardioversion				
Monate nach KV	ECV + Ibutilide (n = 14)		Interne KV (n = 16)	
	n	%	N	%
0	0	0	0	0
1	2	14	1	6
2	4	29	4	25
3	6	43	6	38
4	7	50	7	44
5	7	50	7	44
6	7	50	7	44
7	7	50	7	44
8	7	50	8	50
9	8	57	8	50
10	8	57	8	50
11	8	57	8	50
12	8	57	8	50

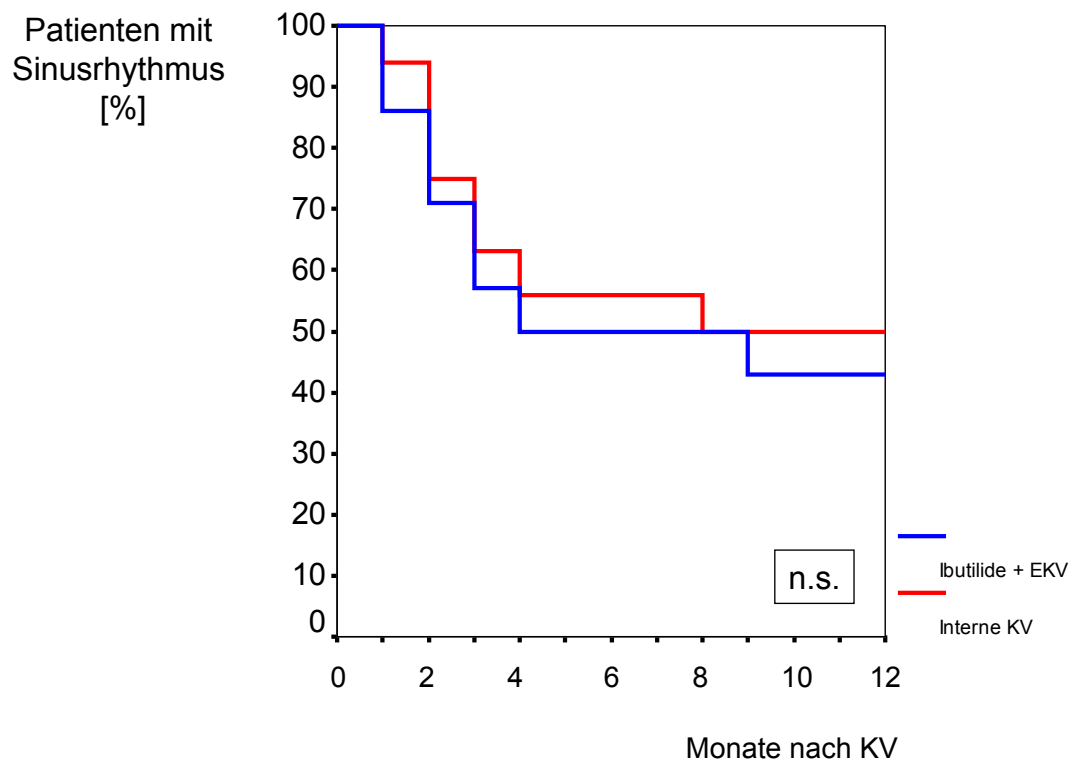


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven des Rückfalls in Vorhofflimmern nach erfolgreicher Kardioversion mittels Ibutilide + ECV oder intrakardialer KV

4. Diskussion

Gegenstand vorliegender Untersuchung sind 42 Patienten, die von insgesamt 430 konsekutiv der elektrischen Kardioversion zugeführten Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern primär nicht durch einen bis maximal drei transthorakale monophasische Gleichstromstöße erfolgreich in den Sinusrhythmus zu konvertieren waren. Sie wurden randomisiert in zwei gleich starke Gruppen zu je 21 Patienten. Von ihnen konnte in jeweils 18 Fällen (85,7 %) die erfolgreiche Kardioversion sekundär erreicht werden, entweder durch Vorbehandlung mit intravenös verabreichter Ibutilide-Infusion und unmittelbar nachfolgender erneuter transthorakaler Schockapplikation („ECV + Ibu“) oder durch eine intrakardiale niederenergetische Kardioversion („ICV“).

In der Literatur wird eine Überlegenheit der internen gegenüber der externen Kardioversion ohne Ibutilide für die akute Konversion in den Sinusrhythmus, nicht jedoch hinsichtlich des Langzeiterfolges angegeben [87, 100]. Für Ibutilide allein wird eine medikamentös bedingte Konversionsrate von 45% beschrieben [82], bei zusätzlicher transthorakaler Kardioversion bis 100 % [83], wobei die zur Kardioversion erforderliche elektrische Energie signifikant niedriger als ohne entsprechende Vorbehandlung ist [83]. Im vorliegenden Patientengut lassen sich für beide Verfahren die in der Literatur aufgeführten Beobachtungen nicht in jeder Hinsicht bestätigen, da die Ergebnisse beider Gruppen sowohl hinsichtlich des unmittelbaren Kardioversions- als auch des Langzeiterfolges in der 12-monatigen Nachbeobachtungsphase ohne signifikanten Unterschied sind. Eine statistisch gesicherte Methodenäquivalenz, wie sie beispielsweise für die Wirksamkeit bei der Zulassung von Generika-Präparaten gefordert wird, läßt sich daraus dennoch nicht ableiten. Dazu wären umfangreiche statistische Äquivalenztests [96, 97] mit erheblich größeren Fallzahlen notwendig, was nur durch eine Multizenterstudie realisierbar wäre. Eine Ursache für die Unterschiede zu den andernorts veröffentlichten Ergebnissen ist möglicherweise in einer anderen Patientenauswahl für unser Kollektiv begründet, da der erste Kardioversionsversuch ausnahmslos ohne Ibutilide erfolgte, denn entsprechend dem Studienprotokoll wurden der Ibutilide-Behandlung nur Versager der primären Kardioversion zugeführt. Bereits den ersten Kardioversionsversuch unter Ibutilide durchzuführen, muß insofern als problematisch angesehen werden, als die Risiken dieser Behandlung, insbesondere wegen der Arrhythmogenität mit zwar seltenen, aber doch nicht zu vernachlässigenden, bedrohlichen ventrikulären Tachyarrhythmien nicht unerheblich sind. Glücklicherweise waren in unserem Kollektiv keine schwerwiegenden Nebenwirkungen zu verzeichnen. Eine Inhomogenität

beider Gruppen konnte durch entsprechende statistische Tests mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, so daß eine solche als Ursache eher nicht in Betracht kommt.

Unabhängig von der zahlenmäßigen Ergebnisgleichheit für Erfolge und Mißerfolge sind jedoch weitere Aspekte zu berücksichtigen: Bei der transthorakalen Kardioversion mit monophasischen Stromimpulsen ist neben der Schädigung der Thoraxskelettmuskulatur [100] eine in der Fachliteratur uneinheitlich beurteilte höhere Myokardzellschädigung als bei der internen Kardioversion zu diskutieren. Allan beschreibt postinterventionell diskret erhöhte Troponin I-Spiegel bei knapp 10 % der Patienten [98], während andere Autoren eine solche nicht beobachtet haben [99, 100]. Die Herzmuskelschädigung ist bei der transthorakalen Kardioversion des Vorhofflimmerns insgesamt jedoch als eher gering anzusehen [101, 102]. Von Untersuchungen nach Reanimationen ist allerdings bekannt, dass die linksventrikuläre Auswurfraction drei bis vier Stunden nach monophasischer Defibrillation des Kammerflimmerns signifikant absinkt, was nach biphasischer Defibrillation nicht beobachtet wurde [75]. Eine entsprechende Untersuchung für linksatriale Auswurfractionen liegt nach ausgiebiger Literaturrecherche nicht vor, dürfte methodisch auch schwer durchführbar sein. Weiterhin wird nach monophasischer transthorakaler Kardioversion ein mit der akkumulierten Schockenergie korrelierter Anstieg der Gesamtkreatinkinase [100] und des Myoglobins [101] bis zum zehnfachen des Ausgangswertes als Ausdruck der Skelettmuskelschädigung gesehen. Das in früheren Untersuchungen als Marker der myokardialen Schädigung vorgeschlagene Verhältnis der CKMB zur Gesamt-CK [103] zeigt eine geringe Sensitivität und Spezifität im Vergleich zum kardialen Troponin I [104, 105], da bei erheblichem Anstieg der Gesamtkreatinkinase eine begleitende Freisetzung von CKMB aus den Kardiomyozyten nicht von einer solchen aus dem Skelettmuskel differenziert werden kann [101].

Die interne Kardioversion erfordert im Gegensatz zur externen transthorakalen ein Katheterlabor einschließlich Durchleuchtungseinheit, was neben dem erhöhten apparativen auch einen entsprechenden personellen Mehraufwand bedeutet. Dazu kommt ein erheblich höherer Zeitfaktor, der in unserer Studienpopulation mit im Mittel 83 vs 25 Minuten mehr als dreimal so hoch war, dies in Übereinstimmung mit Angaben aus der Literatur [100]. In Zeiten ständig präsenter Wirtschaftlichkeitsanalysen dürfen solche Aspekte nicht unberücksichtigt bleiben.

Die Rückfallraten in Sinusrhythmus waren in beiden Gruppen mit sekundärer Kardioversion unabhängig von deren Modus entsprechend früheren, ohne Ibutilide durchgeführten

Untersuchungen [84, 106] gleich und enttäuschend hoch, was eine strenge Indikationsstellung zur elektrischen Kardioversion, insbesondere bei Versagen des ersten Versuchs zur Folge haben muß.

In der vorliegenden Studie wurden sämtliche Patienten mit denselben Defibrillatoren bzw. Kardiovertern behandelt, d.h. es erfolgte während der gesamten Studiendauer kein Gerätewechsel. Dies war wichtig, um zu reproduzierbaren Ergebnissen zu gelangen. Verschiedene Geräte generieren nämlich unterschiedliche Stromformen mit zum Teil erheblichen Wirkunterschieden [80]. Ohne Kenntnis der Geräteeigenschaften der eingesetzten Defibrillatoren bzw. Kardioverter sind Studienvergleiche bzgl. der Effizienz nur schwerlich möglich, da die am Gerät eingestellte Energie nicht viel über die am Zielorgan wirksame Stromdichte aussagt; auch ist die vom Gerät abgegebene Energie nicht gleich der am Organ wirkenden [107]. Aussagekräftiger als die applizierte Energie scheint die Stromform zu sein, um die Erfolgswahrscheinlichkeit abzuschätzen. So zeigen erste Arbeiten mit den jüngst entwickelten, biphasische Stromimpulse erzeugenden Defibrillatoren / Kardiovertern zur transthorakalen Elektrobehandlung eine erheblich höhere Effizienz sowohl bei Kammer- [108-111] als auch bei Vorhofflimmern [109, 112-114] bei gleichzeitig wesentlich geringerer Herzmuskelschädigung, erkennbar an einem geringeren postinterventionellen Abfall der linksventrikulären Auswurffraktion [75]. Doch auch innerhalb der Gerätegruppen mit biphasischen und monophasischen Impulsen werden in der Literatur erhebliche Unterschiede beschrieben [80]. Diese betreffen als wichtigstes Kriterium die Effektivität der Kardioversion, aber auch den dazu benötigten Spitzenstrom, der positiv mit der Herzmuskelschädigung korreliert. Für biphasische Impulse wurde eine um den Faktor 11,5 höhere Erfolgswahrscheinlichkeit als mit den wirksamsten monophasischen Defibrillatoren und eine um den Faktor 53,7 höhere gegenüber älteren, aber noch immer weit verbreiteten monophasischen ermittelt. Die höhere Erfolgswahrscheinlichkeit ist mit geringeren benötigten Energien und Spitzenströmen, also einer geringeren Zellschädigung vergesellschaftet [110].

Zu Beginn der vorliegenden Studie im Jahre 1999 waren biphasische, transthorakal wirkende Defibrillatoren noch in der Entwicklungsphase; insbesondere herrschte zu diesem Zeitpunkt noch Unklarheit über die optimale Impulsform. So wurden auch in der elektrophysiologischen Arbeitsgruppe der Universität Gießen bis zum Jahre 2004 die transthorakalen Defibrillationen und Kardioversionen ausschließlich mit monophasischen Stromimpulsen durchgeführt. Mittlerweile liegen umfangreiche Studien zum Vergleich biphasischer versus monophasischer transthorakaler Defibrillation und Kardioversion vor,

die für die Zukunft die biphasische transthorakale Kardioversion vermutlich zum Goldstandard werden lassen. Es ist anzunehmen, daß zukünftig weder interne Kardioversion noch eine Ibutilide-Vorbehandlung vonnöten sein wird, um in den Fällen einer indizierten Kardioversion erfolgreich zu sein. Dazu ist die Ausstattung der gesamten Republik mit biphasischen Geräten notwendig, was einerseits unumgänglich erscheint, andererseits aber noch viele Jahre dauern wird. Sich bis dahin auf die bisherigen Verfahren zu beschränken, kann angesichts der erheblichen Nachteile sowohl der externen Kardioversion mit monophasischen Stromimpulsen, gleich welcher Stromform, als auch der internen Kardioversion nur unter Vorbehalt akzeptiert werden.

Im direkten Vergleich der beiden elektrophysiologischen Behandlungsmethoden des Vorhofflimmerns - niederenergetische intrakardiale versus hochenergetische transthorakale Kardioversion nach Ibutilide-Infusion - schneidet letztere dadurch besser ab, dass sie bei gleicher Effektivität wesentlich einfacher und kostengünstiger zu bewerkstelligen ist, zumal in vielen Kliniken kein Herzkatheterlabor zur Verfügung steht.

5. Zusammenfassung

Von 1999 bis 2003 wurden im Rahmen einer geplanten Studie in der kardiologischen Abteilung der Justus-Liebig-Universität Gießen insgesamt 430 Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern (VHF) zunächst dem Versuch einer Kardioversion (KV) mit höchstens drei hochenergetischen, monophasischen transthorakalen Stromimpulsen (ECV) unterzogen. Die nach dreimaligem Schock (Protokoll: 200 – 360 – 360 J) mit einer maximalen kumulierten Energie von 920 J nicht erfolgreich zu kardiovertierenden Patienten wurden randomisiert in zwei Gruppen zu je 21 Patienten zur entweder erneuten extrakardialen KV, jetzt jedoch nach Infusion von Ibutilide, einem Klasse-III-Antiarrhythmikum (ECV + Ibutilide) oder zur intrakardialen niederenergetischen KV mit biphasischer Stromform (ICV) mittels des Alert[®]-Katheters.

Ergebnisse:

Beide Gruppen waren homogen hinsichtlich Altersstruktur, Geschlechtsverteilung, Begleiterkrankungen, oraler antiarrhythmischer Vorbehandlung, linksventrikulärer Auswurf fraktion und Vorhofdurchmesser. Die Anzahl der erfolgreichen Kardioversionen war mit je 18 von 21 Fällen genau gleich. Die Rezidivrate im 12-Monats-Verlauf nach KV zeigte in der Kaplan-Meier-Analyse ebenfalls keine signifikanten Unterschiede. Die Prozedurdauer der ICV war mit 83 min im Vergleich zur ECV + Ibutilide mit 25 Min. hochsignifikant länger.

Beide Methoden, die transthorakale hochenergetische Kardioversion mit monophasischen Stromimpulsen nach Vorbehandlung mit Ibutilide und die intrakardiale niederenergetische Kardioversion sind hinsichtlich ihrer Sofort- und Langzeitergebnisse als gleichwertig anzusehen. Vorteil der ECV nach Ibutilide-Behandlung ist der geringere Zeitaufwand und die Durchführbarkeit ohne Katheterlabor, wodurch eine erhebliche Kosteneinsparung gegenüber der ICV gegeben ist. Nachteilig ist die potentielle Arrhythmogenität von Ibutilide mit den gefürchteten Torsades de pointes - Tachykardien.

Zwischenzeitlich sind in größerem Umfang Defibrillatoren bzw. Kardioverter mit biphasischer Stromform zur transthorakalen Behandlung im Angebot, die für diese Studie noch nicht zur Verfügung standen. Mit ihrer Anwendung wird der primäre

Kardioversionserfolg sehr nahe an die 100 % reichen, so dass für die Zukunft möglicherweise beide hier geprüften Verfahren in den Hintergrund treten werden.

Summary

The study was an unblinded prospective randomized trial performed in the Department of Cardiology of the Justus Liebig University of Giessen, Germany. A total of 430 patients with persistent atrial fibrillation (pAF) in whom external cardioversion was indicated was enrolled between 1999 and 2003. They were on oral anticoagulation with phenprocoumon for a minimum of four weeks before cardioversion and a minimum of six months thereafter. It was the first cardioversion for all patients. Of these 430 patients with pAF (mean duration 5.3 months) 42 patients failed conventional transthoracic cardioversion (ECV1) despite a maximum of applied energy of 920 J cumulated in three shocks (200 – 360 – 360 J). 21/42 patients were randomized to transvenous low energy intracardiac biphasic direct-current cardioversion (ICV) using a single-lead multi-pass balloon-tipped catheter, and 21/42 were randomized to 1 mg Ibutilide infusion 10 minutes before conventional high energy transthoracic monophasic direct-current cardioversion (ECV2).

Results:

There were no significant differences in both groups in age, sex, accompanying diseases, oral antiarrhythmic pretreatment, left ventricular ejection fraction, and atrial diameters. In both groups cardioversion was successful in 18/21 patients. The recurrence rates of AF after 12 months showed no statistical differences. Procedure time for ICV was significantly longer compared with ECV (83 min vs 25 min).

Transthoracic high energy monophasic cardioversion after pretreatment with Ibutilide is equal to low energy biphasic intracardiac cardioversion regarding immediate and long term results. The advantages of ECV after Ibutilide pretreatment are 1) to be available in each hospital with no need of cardiac catheterization laboratory, 2) lower costs and 3) shorter

duration of the procedure. The main disadvantage of ECV after Ibutilide is the arrhythmogenic potential of the drug with the risk of torsades de pointes tachycardias.

In the meantime there are defibrillators and cardioverters with biphasic current for transthoracic cardioversion available which we didn't have at the beginning of this trial. By use of these devices an approximately 100% success rate seems probable. Thus in the future both methods investigated in this study, ECV after Ibutilide and ICV could become less important compared to nowadays.

6. Literatur

1. Fuster V, Ryden LE (2001) ACC/AHA/ESC: Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: Executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation) Developed in Collaboration with the North American Society of Pacing and Electrophysiology. JACC 38: 1234
2. Einthoven W (1906) Le télécardiogramme. Arch Int Physiol 4: 132
3. Wenckebach KF, Winterberg H: Die unregelmäßige Herzstätigkeit. Wilhelm Engelmann, Leipzig 1927, S. 441
4. Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Krommal R, Hart RG (1995) Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Arch Intern Med 155: 469-473
5. Carlsson J, Miketic S, Windeler J, Cuneo A, Haun S, Micus S, Walter S, Tebbe U; STAF Investigators (2003) Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. J Am Coll Cardiol 21; 1703-1706
6. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'agostina RB, Belanger AJ, Wolf PA (1994) Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort: The Framingham Heart Study. JAMA 271: 840-844
7. Brand FN, Abbott RD, Kannel WB, Wolf PA (1985) Characteristics and prognosis of lone atrial fibrillation. JAMA 254: 3449-3453
8. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM (1982) Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: The Framingham Study. N Engl J Med 306: 1018-1022
9. Schuchert A, Meinertz T in Neuzner J, Pitschner HF (2000) Vorhofflimmern, Vorhofflattern, Steinkopff-Verlag Darmstadt, S.3 bzw. S 6
10. Hill JD, Mottram EM, Killeen PD (1987) Study of prevalence of atrial fibrillation in general practice patients over 65 years of age. J R Coll Gen Pract 37: 172

11. Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, Gardin JM, Smith VE, Rautaharju PM (1994) Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 74: 236-241
12. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB (1991) Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 22: 983-988
13. Lake RR, Cullen KJ, Deklerk NH, McCall MG, Rosmann DL (1989) Atrial fibrillation in elderly population. *Aust N Z J Med* 19: 321-326
14. Phillips SJ, Whisnant JP, O'Fallon WM, Frye RL (1990) Prevalence of cardiovascular disease and diabetes mellitus in residents of Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 65(7): 1030
15. Tröster S, Schuster HP, Bodmann KF (1991) Vorhofflimmern bei Patienten einer Medizinischen Klinik – ein Marker für Multimorbidität und ungünstige Prognose. *Med Klin* 86: 338-343
16. Reimold SC, Lamas GA, Cantillon CO, Antman EM (1995) Risk factors for the development of recurrent atrial fibrillation: role of pacing and clinical variables. *Am Heart J* 129: 1127-1132
17. Sgarbossa EB, Pinski SL, Maloney JD, Simmons TW, Wilkoff BL, Caslte LW, Trohmann RG (1993) Chronical atrial fibrillation and stroke in paced patients with sick sinus syndrome. *Circulation* 88: 1045-1053
18. Almassi GH, Schowalter T, Nicolosi AC, Aggarwal A, Moritz TE, Henderson WG, Tarazi R, Shroyer AL, Sethi GK, Grover FL, Hammermeister KE (1997) Atrial fibrillation after cardiac surgery: a major morbis event? *Ann Surg* 226: 501-511
19. Neuss H (1998) Vorhofflimmern Teil I : Epidemiologie. *Herz/Kreislauf* 01/1998
20. Gallagher MM, Camm AJ (1998) Classification of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 82: 18-28
21. Bonchek LI, Burlingame MW, Worley SJ, Vazales BE, Lundy EF (1993) Cox/maze procedure for atrial septal defect with atrial fibrillation: management strategies. *Ann Thorac Surg* 55: 507-610
22. Brodmann RF, Frame R, Fisher JD, Kim SG, Roth JA, Ferrick KJ (1994) Combined treatment of mitral stenosis and atrial fibrillation with valvuloplasty and a left atrial maze procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 107: 622-624

23. Bulbien RS, Knotts-Dolson SM, Plumb VJ (1996) Effect of radiofrequency ablation on health-related quality of life and activities of daily living in patients with recurrent arrhythmias. *Circulation* 94: 1585-1591
24. Atrial Fibrillation Investigators (1994) Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data deriving from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 154: 1449-1457
25. Ezekowitz MD, James KE, Nazarian SM, Davenport J, Broderick JP, Gupta SR, Thadani V, Meyer ML, Bridgers SL (1995) Silent cerebral infarction in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *Circulation* 92: 2178-2182
26. Ettinger PO, Wu CF, dela Cruz C, Weisse AB, Ahmed SS, Regan TJ (1978) Arrhythmias and the "Holiday Heart": Alcohol-associated cardiac rhythm disorders. *Am Heart J* 95: 555-562
27. Andresen D, Brüggemann T (1998) Heart rate variability preceding onset of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 9: 26-29
28. Yamashita T, Murakawa Y, Sezaki K, Inoue M, Hayami N, Shuzui Y, Omata M (1997) Circadian variation of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 96: 1537-1541
29. Schuchert A, Meinertz T in Neuzner J, Pitschner HF (2000) Vorhofflimmern, Vorhofflattern, Steinkopff-Verlag Darmstadt, S.11
30. Schuchert A, Meinertz T in Neuzner J, Pitschner HF (2000) Vorhofflimmern, Vorhofflattern, Steinkopff-Verlag Darmstadt, S.12
31. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM (1983) Coronary heart disease and atrial fibrillation: The Framingham Study. *Am Heart J* 106:389-396
32. Mattioli AV, Vivoli D, Mattioli G (1998) Influence of pacing modalities on the incidence of atrial fibrillation in patients without prior atrial fibrillation. *Eur Heart J* 19: 282-286
33. Stewart S, Murphy N, Walker A, McGuire A, McMurray JJV (2004) Cost of an emerging epidemic: an economic analysis of atrial fibrillation in the UK. *Heart* 90: 286-292
34. Wolf PA, Mitchell JB, Baker CS, Kannel WB, D'Agostino RB (1998) Impact of atrial fibrillation in mortality, stroke, and medical costs. *Arch Intern Med* 158: 229-234

35. Le Heuzey JY, Piziaud O, Piot O, Said MA, Copie X, Lavergne T, Giuze L (2004) Cost of care distribution in atrial fibrillation patients: the COCAF study. *Am Heart J.* 147: 121-126
36. Mutschler E (1986) *Arzneimittelwirkungen.* Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 5. Aufl. S 104-105
37. Wit AL, Janse MJ (1992) *The ventricular Arrhythmics of Ischemia and Infarction. Electrophysiological mechanisms.* Fut. Pub. Inc., USA
38. Rupert M, Zipes D (2001) *Genesis of cardiac arrhythmia: Electrophysiological considerations.* In Braunwald (Hrsg): *Heart disease.* 6. Aufl. W.P. Saunders company, Philadelphia, USA
39. Bonke FIM, Allessie MA (1983) *Elektrophysiologische Grundmechanismen bei Tachyarrhythmien.* In Breithardt G, Loogen F: *Neue Aspekte in der medikamentösen Behandlung von Tachyarrhythmien.* Urban & Schwarzenberg
40. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Metayer P, Clementi J (1988) Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 339: 659-666
41. Carlsson J, Neuzner J, in Neuzner J, Pitschner HF (2000) *Vorhofflimmern, Vorhofflattern,* Steinkopff-Verlag Darmstadt, S.23
42. Moe GK, Abildskov JA (1959) Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J* 58: 59-70
43. Allessie MA, Lammers WJEP, Bonke FIM, et al.. (1985) Experimental evaluation of Moe's multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. In Zipes DP, Jalife J (Hrsg.): *Cardiac Electrophysiology and arrhythmias.* Grune & Stratton, New York S. 265
44. Bonke FIM, Allessie MA (1983) *Elektrophysiologische Grundmechanismen bei Tachyarrhythmien* in Breithardt G, Loogen F (Hrsg): *Neue Aspekte in der medikamentösen Behandlung von Tachyarrhythmien.* Urban und Schwarzenberg S. 5
45. Wu TJ, Yashima M, Xie F, et al. (1998) Role of pectinate muscle bundles in the generation and maintenance of intra-atrial reentry: potential implications for the mechanism of conversion between atrial fibrillation and atrial flutter. *Circ Res* 83: 448

46. Allessie MA, Rensma PL, Brugada J, Smeets JLRM, Penn O, Kirchhof CJHJ (1990) Pathophysiology of atrial fibrillation. In Zipes DP, Jalife J (Hrsg.) Cardiac electrophysiology. From cell to bedside. W.B. Saunders Company, Philadelphia S. 548-559
47. Carlsson J, Neuzner J (2000). In Neuzner J, Pitschner HF: Vorhofflimmern, Vorhofflattern, Steinkopff-Verlag Darmstadt, S. 24
48. Wijffels MCEF, Kirchhof CJHJ, Dorland R, Allessie MA (1995) Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 92: 1954-1968
49. Chen YJ, Chen SA, Tai CT, et al. (1998) Role of atrial electrophysiology and autonomic nervous system in patients with supraventricular tachycardia and paroxysmal atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 32:732
50. Michelucci A, Padeletti L, Fradella GA (1982) Atrial refractoriness and spontaneous or induced atrial fibrillation. *Acta Cardiol* 37: 333
51. Misier AR, Opthof T, van Hemel NM et al (1992) Increased dispersion of "refractoriness" in patients with idiopathic paroxysmal atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 19: 1531
52. Pandozi C, Bianconi L, Villani M, Gentilucci G, Castro A, Altamura G, Jesi AP, Lamberti F, Ammirati F, Santini M (1998) Electrophysiological characteristics of the human atria after conversion of persistent atrial fibrillation. *Circulation* 98: 2660-2865
53. Kamalvand K, Tan K, Lloyd G, Gill J, Bucknall C, Sulke N (1998) Alterations in atrial electrophysiology associated with chronic atrial fibrillation in man. *Eur Heart J* 20: 888-895
54. Thijssen VLJL, Ausma J, Liu GS, Allessie MA, van Eys GJJM, Borgers M (2000) Structural changes of atrial myocardium during chronic atrial fibrillation. *Cardiovasc Pathol* 9: 17-28
55. Neuss H (1999) Serie Vorhofflimmern/Übersicht Teil V: Morphologisches Substrat und Elektrophysiologie. *Herz/Kreislauf* 07-08
56. Brugada R, Brugada J, Roberts R (1999) Genetics of cardiovascular disease with emphasis on atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 3: 7-13

57. Coumel P (1992) Neural aspects of paroxysmal atrial fibrillation. In: Falk R, Podrid PJ (Hrsg.): Atrial fibrillation. Mechanisms and management. Raven Press, New York, S. 109-126
58. Carlsson J, Miketic S, Windeler J, Cuneo A, Haun S, Micus S, Walter S, Tebbe U; STAF Investigators (2003) Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol* 21; 1703-1706
59. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, Kellen JC, Greene HL, Mickel MC, Dalquist JE, Corley SD; Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators (2002) A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 347 (23): 1825-1833
60. Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J (2000) Rhythm or rate control in atrial fibrillation - Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomized trial. *Lancet* 356: 1789-1794
61. Blackshear JL, Safford RE; AFFIRM trial; RACE trial (2003) AFFIRM and RACE trials: implications for the management of atrial fibrillation. *Card Electrophysiol Rev* 7: 366-369
62. Middlekauff HR, Stevenson LW (1991) Prognostic significance of atrial fibrillation in advanced heart failure. *Circulation* 84: 40-48
63. Deedwania PC, Singh BN, Ellenbogen KA et al (1998) Spontaneous conversion and maintenance of sinus rhythm by amiodarone in patients with heart failure and atrial fibrillation. *Circulation* 98: 2574-2579
64. Fuster V, Ryden LE, et al. (2001) ACC/AHA/ESC: Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: Executive summary. *JACC* 38: 1248
65. Fuster V, Ryden LE, et al. (2001) ACC/AHA/ESC: Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: Executive summary. *JACC* 38: 1255
66. Vaughan Williams EM (1975) Classification of antiarrhythmic drugs. *Pharmac Therap Bull* 1: 115
67. Harrison DC (1985) Antiarrhythmic drug classification. New science and practical applications. *Am J Cardiol* 56: 185

68. Coplen SE, Antman EM, Berlin JA et al. (1990) Efficacy and safety of quinidine therapy for maintenance of sinus rhythm after cardioversion. A meta-analysis of randomized control trials. *Circulation* 82: 1106
69. Crijns HJGM, van Wijk LM, van Gilst WH et al. (1988) Acute conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm: clinical efficacy of flecainide acetate. Comparison of two regimens. *Eur Heart J* 9: 634
70. Hohnloser SH, van de Loo A, Baedeker F (1995) Efficacy and proarrhythmic hazards of pharmacologic cardioversion of atrial fibrillation: prospective comparison of sotalol versus quinidine. *J Am Coll Cardiol* 26: 825
71. Pitschner HF in Kaltenbach M (Hrsg) (2000) *Kardiologie kompakt*. Steinkopff Verlag Darmstadt. S. 299
72. The Sicilian Gambit, A new approach to the classification of Antiarrhythmic Drugs based on their actions on arrhythmogenic mechanisms. Task Force of the working group on arrhythmias of the European Society of Cardiology. *Circulation* 1991; Vol 84. No 4: 1832-1851.
73. Arnold AZ, Mick MJ, Mazurek RP, Loop FD, Trohmann RG (1992) Role of prophylactic anticoagulation for direct cardioversion in Patients with atrial fibrillation and flutter. *J Am Coll Cardiol* 19: 851-855
74. Fuster V, Ryden LE, et al. (2001) ACC/AHA/ESC: Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: Executive summary. *JACC* 38: 1252
75. Tang W, Weil MH, Sun S, Yamaguchi H, Povoas H, Parnat AM, Bisera J (1999) The effect of biphasic and conventional monophasic defibrillation on post resuscitation myocardial function. *JACC* 34: 815-822
76. Kirchhof P, Eckardt L, Loh P, Weber K, Fischer RJ, Seidl KH, Bocker D, Breithardt G, Haverkamp W, Borggrefe M (2002) Anterior-posterior versus anterior-lateral electrode positions for external cardioversion of atrial fibrillation: a randomised trial. *Lancet* 360: 1275-1279
77. Heavens JP, Cleland MJ, Maloney JP, Rowe BH (1998) Effects of transthoracic impedance and peak current flow on defibrillation success in a prehospital setting. *Ann Emerg Med* 32: 191-199

78. Gliner BE, Jorgenson DB, Poole JE, White RD, Kanz KG, Lyster TD, Leyde KW, Powers DJ, Morgan CB, Kronmal RA (1998) Treatment of out-of-hospital cardiac arrest with a low-energy impedance-compensating biphasic waveform automatic external defibrillator. *Biomed Instrum Technol* 32: 631-644
79. Gold MR (2003) Biphasische Defibrillation: Höhere Wirksamkeit bei geringerem Risiko. (zu beziehen über Fa. Medtronic)
80. Walker RG, Melnick SB, Chapman FW, Walcott GP, Schmitt PW, Ideker RE (2003) Comparison of six clinically used external defibrillators in swine. *Resuscitation* 57: 73-83
81. Opolski G, Stanislaw J, Górecki A, Świącicka G, Torbicki A, Kraska T (1997) Amiodarone in restoration and maintenance of sinus rhythm in patients with chronic atrial fibrillation after unsuccessful direct-current cardioversion. *Clin Cardiol* 20: 337-340
82. Bernard EO, Schmid ER, Schmidlin D, Scharf C, Candinas R, Germ R (2003) Ibutilide versus amiodarone in atrial fibrillation: a double-blinded, randomized study. *Crit Care Med*. 31: 1031-1034
83. Oral H, Souza JJ, Michaud GF, Knight BP, Goyal R, Strickberger SA, Morady F (1999) Facilitating transthoracic cardioversion of atrial fibrillation with ibutilide pretreatment. *N Engl J Med* 340: 1849-1854
84. Lévy S, Lauribe P, Dolla E, Kou W, Kadish A, Calkins H, Paganelli F, Moyal C, Bremond M, Schork A, Shyr Y, Das S, Shea M, Gupta N, Morady F (1992) A randomized comparison of external and internal cardioversion of chronic atrial fibrillation. *Circulation* 86: 1415-1420
85. Lévy S, Ricard P, Gueunoun M, Yapo F, Trigano J, Mansouri C, Paganelli F (1997) Low-energy cardioversion of spontaneous atrial fibrillation. Immediate and longterm results. *Circulation* 96: 253-259
86. Santini M, Pandozi C, Gentilucci G, Villani M, Scianaro MC (1998) Intra-atrial defibrillation of human atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 9: 170-176
87. Alt E, Ammer R, Lehmann G, Pütter K, Ayers GM, Pasquantonio J, Schömig A (1997) Patient characteristics and underlying heart disease as predictors of recurrent atrial fibrillation after internal and external cardioversion in patients treated with oral sotalol. *Am Heart J* 134: 419-425

88. Alt E, Ammer R, Lehmann G, Schmitt C, Pasquantonio J, Schömig A (1998) Efficacy of a new balloon catheter for internal cardioversion of chronic atrial fibrillation without anaesthesia. *Heart* 79: 128-132
89. Lok NS, Lau CP, Ho DSW, Tang YW (1997) Hemodynamic effects and clinical determinants of defibrillation threshold for transvenous atrial defibrillation using biatrial biphasic shocks in patients with chronic atrial fibrillation. *PACE* 20: 899-908
90. Sra J, Biehl M, Blanck Z, Dhala A, Jazayeri MR, Deshpande S, Akhtar M (1998) Spontaneous reinitiation of atrial fibrillation following transvenous atrial defibrillation. *PACE* 21: 1105-1110
91. Timmermanns C, Rodriguez LM, Smeets JLRM, Wellens HJJ (1998) Immediate reinitiation of atrial fibrillation following internal atrial defibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 9: 122-128
92. Cox JL (1991) The surgical treatment of atrial fibrillation. IV. Surgical technique. *J Thorac Cardiovasc Surg* 101: 584-592
93. Blackshear JL, Odell JA (1996) Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg* 61: 755-759
94. Swan HJ, Ganz W, Forrester J, Marcus H, Diamond G, Chonette D (1971) Catheterization of the heart in man with use of a flow-directed balloon-tipped catheter. *New Engl J Med* 283: 447-451
95. Alt E, Schmitt C, Ammer R et al (1997) Effect of electrode position on outcome of low-energy intracardiac cardioversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 79(5): 621-625
96. Wellek S (1994) Statistische Methoden zum Nachweis von Äquivalenz. Gustav Fischer Verlag Stuttgart - Jena - New York
97. Bortz J, Lienert GA (2003) Kurzgefasste Statistik für die klinische Forschung. 2. Auflage, S. 34. Springer-Verlag Berlin – Heidelberg - New York
98. Allan RD, Russell AA, Ladenson JH, Rogers MAM, Kerber AI, Jaffe AS (1997) Cardiac Troponin I levels are normal or minimally elevated after transthoracic cardioversion. *JACC* 30: 1052-1056

99. Gorenek B, Kudaiberdieva G, Goktekin O, Cavusoglu Y, Birdane A, Ata N, Unalir A, Timuralp B (2004) Detection of myocardial injury after internal cardioversion for atrial fibrillation. *Can J Cardiol* 20: 165-168
100. Friberg J, Gadsbøll N (2003) Intracardiac low-energy versus transthoracic high-energy direct-current cardioversion of atrial fibrillation: a randomised comparison. *Cardiology* 99: 72-77
101. Vikenes K, Omvik P, Farstad M, Nordrehaug JE (2000) Cardiac biochemical markers after cardioversion of atrial fibrillation or atrial flutter. *Am Heart J* 140: 690-696
102. Rao AC, Naeem N, John C, Collinson PO, Canepa-Anson R, Joseph SP (1998) Direct current cardioversion does not cause cardiac damage; evidence from cardiac troponin T estimation. *Heart* 80: 229-230
103. El Allaf M, Chapelle J, El Allaf D et al. (1986) Differentiating muscle damage from myocardial injury by means of the serum creatine kinase (CK) isoenzyme MB mass measure/total CK activity ratio. *Clin Chem* 32: 291-295
104. Adams JE, Abendstein DR, Jaffe AS (1993) Biochemical markers of myocardial injury. Is MB creatinine kinase the choice for the 1990s? *Circulation* 88: 750-763
105. Adams JE, Bodor G, Davila-Roman VG, Delmez JA, Apple FS, Ladenson JH, Jaffe AS (1993) Cardiac troponin I: a marker with high specificity for cardiac injury. *Circulation* 88: 101-106
106. Alt E, Ammer R, Schmitt C, Evans F, Lehmann G, Pasquantonio J, Schömig A (1997) A comparison of treatment of atrial fibrillation with low-energy intracardiac cardioversion and conventional external cardioversion. *Eur Heart J* 18: 1796-1804
107. Achleitner U, Rheinberger K, Furtner B, Amann A, Baubin M (2001) Waveform analysis of biphasic external defibrillators. *Resuscitation* 50: 61-70
108. Bardy GH, Marchlinski FE, Sharma AD, Worley SJ, Luceri RM, Yee R, Halperin BD, Fellows CL, Ahern, TS, Chilson DA, Packer DL, Wilber DJ, Mattioni TA, Reddy R, Kronmal RA, Lazzara R (1996) Multicenter comparison of truncated biphasic shocks and standard damped sine wave monophasic shocks for transthoracic ventricular defibrillation. *Circulation* 94: 2507-2514

109. Mittal S, Ayati S, Stein KM, Schwartzman D, Cavlovich D, Tchou PJ, Markowitz SM, Slotwiner DJ, Scheiner MA, Lerman BB (2000) Comparison of rectilinear biphasic versus damped sine monophasic shocks. *Circulation* 101: 1282-1287
110. Higgins SL, Herre JM, Epstein AE, Greer GS, Friedman PL, Gleva ML, Porterfield JG, Chapman FW, Finkel ES, Schmitt PW, Nova RC, Green HL (2000) A comparison of biphasic and monophasic shocks for external defibrillation. *Prehosp Emerg Care* 4: 305-313
111. Bain AC, Swerdlow CD, Love CJ, Ellenbogen KA, Deering TF, Brewer JE, Augostini RS, Tchou PJ (2001) Multicenter study of principles-based waveforms for external defibrillation. *Ann Emerg Med* 37: 5-12
112. Page RL, Kerber RE, Russell JK, Trouton T, Waktare J, Gallik D, Olgin JE, Ricard P, Dalzell GW, Reddy R, Lazzara R, Lee K, Carlson M (2002) Biphasic versus monophasic shock waveform for conversion of atrial fibrillation: the results of an international randomized, double-blind multicenter trial. *J Am Coll Cardiol* 39: 1956-1963
113. Dorian, P, Koster RW, Chapman FW, Schmitt PW, O'Grady SG (2001) External cardioversion of atrial fibrillation with biphasic shocks requires less current and causes less patient discomfort. *Acad Emerg Med* 8: 543-544
114. Ricard P, Levy S, Boccara G, Lakhal E, Bardy G (2001) External cardioversion of atrial fibrillation: comparison of biphasic vs monophasic waveform shocks. *Europace* 3: 96-99
115. Babbs CF, et al. (1980) Therapeutic indices for transchest defibrillator shocks: effective, damaging, and lethal electric doses. *Am Heart J* 99(6): 734-738

7. Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen, Quellennachweis

7.1 Abbildungen

Abb. 1	S. 8	¹⁾	Originalregistrierung aus Wenckebach und Winterberg
Abb. 2	S. 9	²⁾	Prävalenz des VHF in Abhängigkeit vom Lebensalter
Abb. 3	S. 12	³⁾	Zirkadiane Häufigkeitsverteilung von paroxysmale VHF
Abb. 4	S. 15	⁴⁾	Phasen des Aktionspotentials beim Kardiomyozyten
Abb. 5	S. 16	⁴⁾	Ionenströme beim Aktionspotential
Abb. 6	S. 16	⁴⁾	Aktionspotential und zugehörige Ionenströme
Abb. 7	S. 18	⁵⁾	Refraktärperiode und Aktionspotential
Abb. 8	S. 19	⁵⁾	Erregungsablauf in Schrittmacherzellen
Abb. 9	S. 20	⁶⁾	Erregungsbildungs- und -leitungssystem
Abb. 10	S. 21	⁷⁾	Erregungsbildungs- und -leitungssystem, Aktionspotentiale
Abb. 11	S. 23	⁷⁾	Entstehungsmechanismen tachykarder Rhythmusstörungen
Abb. 12	S. 24	³⁾	Grundvoraussetzungen für Reentry
Abb. 13	S. 28	⁸⁾	Rel. Risiko für Apoplex und Blutung abhängig vom INR
Abb. 14	S. 37	³⁾	Ekg unter elektrischer Kardioversion
Abb. 15	S. 39	⁹⁾	Stromimpulsformen für die Kardioversion
Abb. 16	S. 41	¹⁰⁾	Elektrodenanordnung bei interner Kardioversion
Abb. 17	S. 45	¹¹⁾	Defibrillator-Ausgangswellenform beim Lifepak 9

¹⁾ Aus: Wenckebach KF, Winterberg H: Die unregelmäßige Herztätigkeit. Wilhelm Engelmann, Leipzig 1927, S. 441

²⁾ Aus: Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG (1995) Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Arch Intern Med 155: 469-473

³⁾ Aus: Scheininger M, Theisen K: Vorhofflimmern. Dr. Dietrich Steinkopff-Verlag Darmstadt (1994). S. 8, Abb. 1; S. 17, Abb. 1; S. 78, Abb. 4. Mit freundlicher Genehmigung des Verlages

⁴⁾ Mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. Yvan Fischer, Physiologisches Institut der Medizinischen Fakultät der RWTH Aachen

⁵⁾ Aus: Schmidt RF, Thews G, Lang F: Physiologie des Menschen. Kapitel 22 (H. Antoni) Mechanik der Herzaktion. Springer-Verlag Berlin – Heidelberg – New York, 28. Auflage (2000), S. 476, 477, 496. Mit freundlicher Genehmigung des Verlages

⁶⁾ Aus: Ardjah H, Blankenburg H, Leitsch B: Kardiologie in Theorie und Praxis Bd. 1, S. 21, Abb. 9a; S. 170, Abb. 7 und 8; S. 214, Abb. 28. SUSA Verlagsgesellschaft Birenbach (2003). Mit freundlicher Genehmigung des Verlages

Abb. 18	S. 46	Interne Kardioversion mit dem Alert®-Katheter
Abb. 19	S. 47	Organigramm der Studie
Abb. 20	S. 49	Altersklassenverteilung in der Studienpopulation
Abb. 21	S. 50	Begleiterkrankungen im Gesamtkollektiv
Abb. 22	S. 52	Ergebnisse der primären KV und Gruppenbesetzung
Abb. 23	S. 54	Ergebnisse der primären und sekundären KV – Versuche
Abb. 24	S. 55	Mittleres Patientenalter in den Gruppen 2.1 und 2.2
Abb. 25	S. 56	Mittlere Vorhofgröße in den Gruppen 2.1 und 2.2
Abb. 26	S. 57	Linksventrikuläre EF in den Gruppen 2.1 und 2.2
Abb. 27	S. 58	Mittlere Prozedurdauer in den Gruppen 2.1 und 2.2
Abb. 28	S. 61	VHF-Rezidive nach sekundärer KV in den Gr. 2.1 und 2.2

-
- ⁷⁾ Aus: Kaltenbach M (Hrsg): Kardiologie kompakt. Dr. Dietrich Steinkopff-Verlag Darmstadt (2000). S. 284, Abb. 14.1.1 und S. 290, Abb. 14.3.1. Mit freundlicher Genehmigung des Verlages
- ⁸⁾ Aus: Fuster V, Ryden LE (2001) ACC/AHA/ESC: Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: Executive summary. JACC 38: 1248
- ⁹⁾ Aus: Walker RG, Melnick SB, Chapman FW, Walcott GP, Schmitt PW, Ideker RE (2003) Comparison of six clinically used external defibrillators in swine. Resuscitation 57: 73-83
- ¹⁰⁾ Aus: Neuzner J, Pitschner HF: Vorhofflimmern, Vorhofflattern. Dr. Dietrich Steinkopff-Verlag (2000), S.107, Abb. 8.4. Mit freundlicher Genehmigung des Verlages
- ¹¹⁾ Aus: Betriebsanleitung zum Lifepak 9. Medtronic Physio Control, Redmond WA, USA

7.2 Tabellen

Tab. 1	S. 9	Prävalenz des Vorhofflimmerns
Tab. 2	S. 29	Vaughan Williams-Klassifikation der Antiarrhythmika
Tab. 3	S. 30	Angriffspunkte der Antiarrhythmika
Tab. 4	S. 32	Dosierungsempfehlungen für Ibutilide
Tab. 5	S. 35	Unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse unter Ibutilide
Tab. 6	S. 51	Übersicht über die Ergebnisse im Gesamtkollektiv
Tab. 7	S. 51	Orale antiarrhythmische Therapie zum KV - Zeitpunkt
Tab. 8	S. 53	Kardioversionsergebnisse in der Gruppe 2.1
Tab. 9	S. 53	Kardioversionsergebnisse in der Gruppe 2.2
Tab. 10	S. 58	Ergebnisse in den Gruppen 2.1 und 2.2
Tab. 11	S. 59	Rückmeldungs- und Rezidivquote in den Gr. 2.1 und 2.2
Tab. 12	S. 60	Rezidive nach Kardioversion

8. Lebenslauf

Geburtsdatum	08.06.1952
Geburtsort	Erfurt
Adresse	Solmsersweg 40, 35580 Wetzlar
Familienstand	verheiratet, 1 Tochter (22 J)
Schulabschluß	1971 Abitur am Städt. Neusprachl. Gymnasium Köln-Nippes
Zivildienst	1973 – 1974 Klinik Roderbirken der LVA Rheinprovinz, Kardiologische Fachklinik Leichlingen/Rhld., Tätigkeit im Herzfunktionslabor
Studium	1971 – 1972 Pädagogische Hochschule Köln, Diplomstudiengang Pädagogik, Schwerpunkt Erwachsenenbildung
Praktikum	1972 – 1973 Ford–Werke Köln, Fach Maschinenbau
Studium	1974 – 1978 Fachhochschule Giessen, Studiengang Biomedizinische Technik, Abschluß Dipl. Ing. (FH) 1977 – 1984 Justus-Liebig-Universität Giessen, Humanmedizin Appobation 1984 1973 – 1983 studienbegleitend während der Semesterferien wissenschaftliche Tätigkeit in der Kardiologischen Fachklinik Roderbirken (insgesamt 50 Monate einschließlich Zivildienstzeit)
Beruf	1984 – 1986 Klinikum Wetzlar, Unfallchirurgie 1986 – 1987 Krankenhaus Giessen in Lich, Allgemein- und Unfallchirurgie 1987 – 1987 Klinikum Wetzlar, Unfallchirurgie 1987 – 1988 Praxisassistent bei Dr. Pfeffer, Allgemeinarzt, Reiskirchen bei Gießen (2 Monate)

1988	Praxisassistent bei Dr. habil. L. Benes, Chirurg, Wetzlar (3 Monate)
1988	Übernahme der Praxis Dr. Benes und Führung als Allgemeinpraxis
1995	Anerkennung als Arzt für Allgemeinmedizin
1999	Erwerb der Zusatzbezeichnung Sportmedizin

Publikationen, Poster und Vorträge

Minning E (1978) Vergleich der Befunde von Laevokardiographie und Einschwemm-katheteruntersuchung bei 99 im Jahre 1977 fortlaufend koronarangiographierten Patienten. Ingenieurabschlußarbeit am Fachbereich Technisches Gesundheitswesen der Fachhochschule Giessen

Blümchen G, Scharf-Bornhofen E, Chen T, **Minning E**, Barthel W (1978) Comparison of coronary angiography and ^{201}Tl studies in patients with coronary heart disease. Ann Radiol 22: 308-309

Scharf-Bornhofen E, Chen T, **Minning E**, Barthel W, Blümchen G (1978) Treffsicherheit der $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Methode bei linksventrikulären Wandbewegungsstörungen im Vergleich zur Lävokardiographie. Vortrag bei den Rotenburger Diskussionen zum Thema Herzwandaneurysmen in Rotenburg/Fulda, 20.-22. Oktober 1978

Minning E, Scharf-Bornhofen E, Chen T, Brüggemann Th, Barthel W, Blümchen G (1979) Ruhe- und Belastungsuntersuchungen von ^{201}Tl -Myokardszintigraphie und EKG im Vergleich zum Koronarangiogramm bei KHK und Angina pectoris. Vortrag 41 bei der Herbsttagung der Deutschen Gesellschaft für Herz- und Kreislafforschung, 4.-6. Oktober 1979 in Köln

Minning E, Scharf-Bornhofen E, Chen T, Brüggemann Th, Barthel W, Blümchen G (1980) ^{201}Tl -Myokardszintigraphie und Elektrokardiographie in Ruhe und unter Belastung bei chronischer koronarer Herzkrankheit mit Angina pectoris. Z. Kardiol. 69: 43-51

Chen T, Blümchen G, Hamann M, **Minning E**, Barthel W, Scharf-Bornhofen E (1981) Treffsicherheit der $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Trend-Szintigraphie. Vergleich von szintigraphischen und laevographischen Befunden. Z Kardiol 70: 52

Minning E, Brandt D, Chen T, Blümchen G (1982) Vergleich der Treffsicherheit von Belastungs-Ekg und Belastungs-Szintigramm bei Patienten mit schwerer Koronarinsuffizienz auf geringer Belastungsstufe. Poster 314 bei der 48. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Herz- und Kreislafforschung, 15.-18. April 1982 in Bad Nauheim

Minning E, Grodzinski E, Barthel W, Blümchen G (1982) Linksventrikuläre Funktion bei Infarktpatienten: Vergleich von Radionuklid-Ventrikulographie (RNV) und Einschwemm-katheterergebnissen (EK). Poster 128 bei der 48. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Herz- und Kreislafforschung, 15.-18. April 1982 in Bad Nauheim

Minning E, Grodzinski E, Barthel W, Blümchen G (1983) Radionuklidventrikulographie und Einschwemm-katheter: Vergleich von Auswurffraktion und Druckwerten in der Arteria pulmonalis bei 77 Postinfarktpatienten in Ruhe und unter Belastung. Poster 149 bei der 49. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Herz- und Kreislafforschung, 8.-10. April 1983 in Mannheim

Minning E, Grodzinski E, Barthel W, Fentrop Th, Esche HH, Blümchen G (1983)
Radionuklidventrikulographie und Einschwemmkatheter: Vergleich von Auswurffrac-
tion und Druckwerten in der Arteria pulmonalis bei 77 Postinfarktpatienten in Ruhe und unter
Belastung. Vortrag Nr. 1 bei der Tagung der Rheinisch – Westfälischen Gesellschaft für
Innere Medizin, 27.-28. Mai 1983 in Köln

Grodzinski E, Fentrop Th, Koanantakul B, Bierck G, **Minning E**, Rücker H, Borer J, Schoop
W, Blümchen G (1983) Die Bedeutung der Radionuklidventrikulographie (RNV) für die
sozialmedizinische Begutachtung von Herzinfarktpatienten. Öff Gesundh.-Wes. 45: 620-626

Buschhaus J, Trampisch HJ, **Minning E**, Scharf-Bornhofen E, Blümchen G (1986)
Reproduzierbarkeit von Herzzeitvolumen- und Schlagvolumenbestimmung mit der
Thermodilutionstechnik am Patienten. Herz/Kreisla 18: 615-623

9. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. H. Tillmanns, Direktor des Zentrums für Innere Medizin / Kardiologie an der Justus-Liebig-Universität Gießen, für die Bereitschaft, mir an seiner Klinik eine wissenschaftliche Arbeit zu ermöglichen.

Herrn Oberarzt Dr. med. A. Erdogan, Leiter der Abteilung Elektrophysiologie an der Medizinischen Klinik I der Justus-Liebig-Universität Gießen, danke ich herzlich für die Bereitstellung des Themas und die hervorragende Betreuung der Arbeit.

Meiner Frau Dagmar danke ich für ihr Verständnis und die große Geduld, die zeitweise auf eine harte Probe gestellt wurden.

Meinem Freund Klaus Nehmer danke ich für seine nimmer müden Anstrengungen bei der Koordination notwendiger Termine, seine stets aufmunternden Worte sowie das qualifizierte Korrekturlesen.

Herrn Wolfgang Pabst vom Institut für Medizinische Informatik an der Justus-Liebig-Universität Gießen (Kommissarischer Leiter: Prof. Dr. G. Weiler, Abteilungsleiter: Dr. R. H. Bödecker) danke ich für die statistische Planung und Berechnung sowie die gewissenhafte Durchsicht und konstruktive Korrektur des Ergebnisteils.

Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbstständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus – Liebig – Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.

Einhart Minning